

DAS KERATOAKANTHOM

Unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes

Margot Schreiner

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. O. Braun-Falco

DAS KERATOAKANTHOM

Unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

vorgelegt von

Margot Schreiner

aus

Freilassing

Jahr

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München



Berichterstatter: Professor Dr. G. Rassner

Mitberichterstatter: Professor Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. April 1976

Meinen Eltern in großer Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde an der Dermatologischen Klinik- und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Gernot Rassner angefertigt. Für die Überlassung des Themas sowie die großzügige Förderung und stets wohlwollende Unterstützung der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Rassner meinen herzlichen Dank aussprechen. Auch Frau Dr. Geisler möchte ich für ihre freundliche Hilfe danken.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Literaturübersicht	
1) Krankheitsbild	1
1) Einleitung	1
2) Ätiologie	2
a) Strahlen, Traumen und chemische Substanzen	2
b) Beziehung zum Haarfollikelapparat und jahreszeitliche Abhängigkeit der Bildung von Keratoakanthomen	4
c) Übertragungsversuche und Virus-theorie	6
d) Naevoider Ursprung und familiäre Veranlagung	10
e) Dissertation Radau 1960	11
3) Klinisches Bild (Befunde)	15
a) Einzelherde	15
b) Lokalisation	16
c) Alter der Patienten	19
d) Geschlechtsverteilung	21
e) Größe des Tumors	22
f) Form und Aussehen des Tumors	22
g) Farbe des Tumors	23
h) Konsistenz des Tumors	23
4) Beschwerden	24
5) Differentialdiagnose	24
6) Therapie	
a) Physikalische und chemische Therapie	35
b) Strahlentherapie	37
c) Chirurgische Therapie	39

	Seite
II) Spezielle Gesichtspunkte	40
1) Ätiologie	40
a) Hautzustand im Entstehungsgebiet und gleichzeitig bestehende Dermatosen	40
b) Gleichzeitig bestehende innere Erkrankungen	43
c) Besondere Berufe	44
2) Verlauf	44
 B) Eigene Untersuchungen	
I) Ziel der Untersuchungen	56
II) Methodik der Arbeit	56
III) Ergebnisse	57
1) Ätiologie und Dispositionsfaktoren	57
a) Alter der Patienten	57
b) Geschlechtsverteilung	58
c) Berufe und besondere Hautbelastungen	58
d) Hautzustand im Entstehungsgebiet	58
e) Gleichzeitig bestehende Dermatosen	59
f) Gleichzeitig bestehende innere Erkrankungen	59
g) Jahreszeitliche Abhängigkeit des Auftretens von KA	59
2) Klinisches Bild	60
a) Erscheinungsbild der Tumoren	60
b) Lokalisation	61
c) Beschwerden	61
d) Differentialdiagnose	61
e) Therapie	62
3) Verlauf	62
a) Bestandsdauer bis zur Behandlung	62
b) Abheilung	63

	Seite
c) Gesamtdauer bis zur Abheilung	63
d) Narbenbildung	63
e) Ergebnisse der Nachkontrolle 1973	64
1) Narbenkontrolle	64
2) Rezidive	64
3) Andere Hauterkrankungen	65
4) Innere Erkrankungen	65
IV) Diskussion	65
V) Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	71

A. Literaturübersicht

I) Krankheitsbild

1) Einleitung

Das Keratoakanthom ist ein epithelialer, an die Haut gebundener Tumor von hohem Differenzierungsgrad. Seit seiner Erstbeschreibung von Jonathan Hutchinson im Jahre 1889 als "crateriform ulcer of the face" erhielt es die verschiedensten Namen, die darauf hinweisen, daß eine sichere Einordnung und Zuordnung des Keratoakanthoms (im Laufe der weiteren Arbeit als KA abgekürzt) bis heute noch nicht möglich war. Die wichtigsten Bezeichnungen sind: "verrucome" Gougerot 1917, "kyste sébacée atypique" Dupont 1930, "self-healing primary squamous carcinoma" Ferguson Smith 1934, "molluscum sebaceum" MacCormac und Scarff 1936, "tumor-like keratosis" Poth 1936, "molluscum pseudocarcinomatousum" Marshall und Pepler 1954. Jedoch ist nicht nur die Ätiologie und Pathogenese des KA unklar, es ergeben sich vor allem Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose, insbesondere der Abgrenzung gegenüber dem spinozellulären Karzinom, dem es im histologischen Bild sehr ähnlich ist. Bis jetzt ist auch noch nicht geklärt, ob das KA einen stets gutartigen Tumor darstellt, eine Präkanzerose oder sogar maligne Tendenzen aufweist. So ist es für den Arzt sehr schwierig zu entscheiden, ob sofort eine radikale Therapie angewandt werden muß oder ob auf die, von der Mehrheit der Verfasser beschriebene Spontanheilung gewartet werden kann. In jedem Fall muß die Diagnose unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Mittel sehr sorgfältig gestellt werden, denn oftmals lassen weder das klinische noch das histologische Bild für sich allein oder auch zusammen eine wirklich sichere Feststellung der Diagnose "Keratoakanthom" zu.

Die vorliegende Arbeit setzt sich zusammen aus einem literarischen Teil und einer Auswertung der Ergebnisse der Patientenuntersuchungen an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, wobei das Hauptaugenmerk der gesamten Arbeit auf den Verlauf der Krankheit gelegt wurde.

2) Ätiologie

Alle Autoren, die auf die Ätiologie des KA eingehen, stellen ihren Beobachtungen voran, daß diese immer noch mehr oder weniger unbekannt sei. Es werden nur mutmaßliche ätiologische Faktoren angesprochen, zu einer genauen Festlegung der tatsächlichen Krankheitsursachen fehlen bis heute die wissenschaftlichen Beweise. Trotzdem möchte ich auf diesen so wichtigen Punkt näher eingehen.

a) Strahlen, Traumen und chemische Substanzen

Cottini und Randazzo, Poth, Kalkoff sowie Grinspan und Abulafia sehen einen evidenten Kausalzusammenhang mit Sonnenlicht, Verbrennungen, Insektenstichen, örtlichen Gewalteinwirkungen, chemischen Substanzen wie Pech, Teer und deren Abkömmlingen.

Poiaraes Baptista verzeichnete bei seinem Patientengut einen Anteil von 7 % an Verbrennungen und anderen Traumen.

Becker, Vickers und Ghadially berichten vom Auftreten multipler KA nach der therapeutischen, lokalen Applikation von Teerlösung, Ghadially sieht auch Raucher besonders gefährdet.

Traumen wie Schnitt- und Kratzwunden, Ausdrücken von Komedonen, Röntgen (Röntgenpseudorezidive) können nach Kalkoff ähnliche oder vielleicht identische Tumoren induzieren.

Grüneberg und Oehlschlaegel erwähnen noch Öle und Staub als auslösende Faktoren. Bülow und Klingmüller machten die Erfahrung, daß 68,1 % ihrer Patienten mit Teer oder Teerprodukten beschäftigt oder UV-Strahlen und häufigen mechanischen Traumen ausgesetzt waren.

Wilson, Kalkoff, Evans und Waren nennen als mögliche Ursache Arzneimittel-exantheme durch Jodid und Bromid.

Whittle und Davis stellten fest, daß Menschen mit heller Haut und hellem Haar anfälliger sind als Brünette. Familiäre Anfälligkeit könne auf genetisch

determinierten Eigenschaften (Haut- oder Augenfarbe) basieren, die an sich das Wachstum von KA nicht verursachen, aber das Individuum für die Krankheit auf indirekte Weise (Sonnenlichtempfindlichkeit) prädisponieren.

Auch Grinspan und Abulafia sowie Oehlschlaegel sehen eine Abhängigkeit vom Hautpigment. Das Vorkommen sei selten bei gelben Rassen (Noguchi 1962, Shanniganatuum 1963) und sehr selten bei schwarz- und dunkelhäutigen Rassen (Belisario 1962, 1964; Rajan et al. 1958, Rossman et al. 1964, Burk 1962, Oettlé 1963).

Nach Dulanto, Sanchez-Muros und Morales-Henares erschienen die Weißen bevorzugt (29:12), hellhäutige Weiße waren stärker beteiligt als dunkelhäutige (36:5).

Lapière führt aus, daß das KA besonders in Gegenden mit reichlicher Luftverschmutzung und Luftverunreinigung mit Kanzerogenen (Teer, Kohlenwasserstoffe usw.) und bei Menschen mit entsprechender Beschäftigung vorkommt, also z.B. bei Heizern und Kohlearbeitern.

Eine bemerkenswerte Beobachtung machten Roenigk et al. 1969 im Zusammenhang mit Methotrexattherapie bei Psoriasis. Von 204 behandelten Patienten wiesen überraschend 6 KA auf, die im Verlauf der Behandlung entstanden waren. Clendenning und Auerbach berichten von einem Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis und Arthritis, der nach Erhalt von Methotrexat auf den von Psoriasis befallenden Stellen multiple KA entwickelte. Randazzo beschreibt einen 71jährigen Mann mit Lupus vulgaris an der rechten Ohrmuschel, der mit Isoniazid, Vitamin C und Kalzium behandelt wurde. Der obere Teil der Ohrmuschel war fast völlig zerstört, papierdünn und glänzend, der Rest bräunlich rötlich und unregelmäßig höckerig geformt. In der Gegend des Warzenfortsatzes erschien eine halbmondförmige, rötliche, 12 mm große Erhebung von plastischer Konsistenz, derb mit konvexen Rändern und einer etwas eingezogenen Grundfläche. In der Mitte befand sich ein keratinhaltiger Zapfen. Feingeweblich war es ein KA. Nach der Biopsie erfolgte spontaner Rückgang mit Vernarbung. Neben den genannten Präparaten wurde Sulfonamid per os gegeben. Der Verfasser meint, daß das verabfolgte Isoniazid in die-

sem Fall auf das Epithel eine stimulierende Wirkung gehabt haben könnte. Prutkin und Gerstner erzeugten mit einer 1 %igen Lösung von Dimethylbenz-anthrazen, eingebracht in ein Gemisch von Lanolin und Mineralöl, bei 20 Kaninchen KA.

Ghadiaily stellt noch besonders zum Trauma fest, daß ein mechanisches Trauma auf normaler Haut keine Tumoren verursacht, ein Trauma auf mit Karzinogenen behandelter Haut von Kaninchen aber sehr schnell gefolgt wird von Tumoren auf oder in der Nähe der Wunde. Tatsächlich scheint es, daß Agentien, die die mitotische Aktivität beeinflussen, die Tumorentstehung stimulieren. Es ist deshalb denkbar, daß, wenn menschliche Haut durch genetische und/oder karzinogene Faktoren disponiert ist für Tumorbildung und nun Traumen ausgesetzt oder Sitz einer Krankheit wird, in der Epithelproliferationen vorkommen, KA gebildet werden können.

b) Beziehung zum Haarfollikelapparat und jahreszeitliche Abhängigkeit der Bildung von Keratoakanthomen

Im angloamerikanischen Schrifttum wird häufig die Entwicklung des KA aus Haarfollikeln angenommen (Ghadiaily, Marshall und Findlay, Vulcan), dieser Ansicht schließen sich auch Kalkoff, Macher, Hamperl, Alessandrini, Proto und Marchiolo an.

Kalkoff und Macher wiesen das Entstehen von KA aus dem keratotisch differenzierten oder indifferent gebliebenen Zellmaterial der äußeren Wurzelscheide oberhalb der Talgdrüse nach. Andererseits wurde von Ghadiaily (1958) durch Tierversuche die Entwicklung des KA mit dem Rhythmus des Haarwechsels in Verbindung gebracht. Daher konnte nach Stevanovic seine Entstehung bei Follikulitis barbae ebenfalls erwartet werden, wenn es auch ungewöhnlich schien, es nach dieser Erkrankung nicht häufiger anzutreffen. Rigdon zeigte, daß sich nur auf federtragender Haut karzinogen induzierte KAs bilden und daß nur Papillome auf federfreien Gebieten wachsen wie auf

der Schwimmhaut des Entenfußes, was weiterhin die Ansicht unterstützt, daß KA ihren Ursprung in Haar- oder Federfollikeln haben, während Papillome aus der Epidermis entstehen (Ghadiaily 1959).

Cramer und Weiss fanden bei ihren Patienten eine jahreszeitliche Abhängigkeit für die Bildung der KA. Im Januar/Februar lag die Befallzahl auf mittlerem Niveau. März/April ergab das Maximum, Mai/Juni das Minimum. Im Juli/Dezember stiegen die Zahlen wieder an. Die Autoren nehmen einen tumorbegünstigenden Einfluß des Lichtes an.

Eine eindeutige Häufung in den Vorfrühlings- und Frühlingstagen wurde beobachtet. Da das KA in seiner Entwicklung enge Beziehungen zum Haarfollikel zeigt (Ghadiaily, Kalkoff und Macher), könnte man zur Erklärung dieser Feststellung einen jahreszeitlichen tumorbegünstigenden Zustand der Haarfollikel (Frühlingsmauserung) heranziehen. Als weitere Ursache für die Häufung der KA in bestimmten Monaten kommt der starke Anstieg der UV-Strahlung in dieser Jahreszeit in Frage. Die Tumorbildung könnte durch einen "UV-Strahlenüberfall" induziert werden, wie dies im Tierexperiment möglich ist (Beard und Mitarb., Körbler, Miescher). MacCormac und Scarff stellen fest, daß es dem allgemeinen Bild der Läsion entspricht und der Natur des Epithels nach ziemlich sicher scheint, daß der Zustand von hypertrophischen und inflammatorischen Veränderungen der Talgdrüsen herrührt. Grinspan und Abulafia sehen die Möglichkeit, daß das KA seinen Ausgang vom Follikelapparat nimmt, vermutlich kaum einmal aus der Wurzelscheide nur eines Haares, vielmehr aus mehreren oder gar sämtlichen Haaren eines umschriebenen Bereiches. Dabei dürfte der Proliferationsprozeß vom supra-seboglandulären Areal der äußeren Haarwurzelscheide ausgehen. Ausgang von Talgdrüsen ist weniger wahrscheinlich. Es entsteht eine mehr oder weniger gleichmäßige Epithelwucherung, deren Wachstumsrichtung sowohl in die Tiefe als auch vornehmlich in die Breite weist und in deren Gefolge die pathologische Hornbildung eintritt. Die Hornmassen zeigen Parakeratose über mehr oder weniger breitem stratum granulosum, sowie Para- und Orthokeratose bei fehlendem Stratum granulosum (Radau).

c) Übertragungsversuche und Virustheorie

Übertragungsversuche von KA-Zellen auf Ratten (Poth), Hasen (Grzybowski, Kopf und Silberberg), angebrütete Hühnereier (Marshall und Findlay), Meer-schweinchen (Gougerot) und auf den Menschen (Beare, Binazzi und Finzi, Doepfmer, Ereaux et al., Ewing, Grzybowski, Kopf und Silberberg, Olivier, Pothe) verliefen ergebnislos. Allerdings berichteten Ereaux et al. über Virus-wachstum auf der Chorioallantoismembran bebrüteter Hühnereier. Ihnen gelangen zwar die Übertragungsversuche von Mensch zu Mensch nicht, doch konnten sie nach Inokulation von Material aus KA auf der Chorioallantoismem-bran bebrüteter Hühnereier "Herdbildung" nachweisen. Schließlich fanden sie elektronenmikroskopisch im Gewebe von KA quaderförmige Körperchen, deren Größe etwa 1/3 derjenigen des Molluscum contagiosum-Virus betrug. Einschlüsse im Zellkern wurden beobachtet, die nicht auf einen bestimmten Zelltyp beschränkt waren. Diese treten mit unterschiedlicher Häufigkeit z. T. mehrere in einem Kernanschnitt gleichzeitig auf, und zwar im gesam-ten KA. Gezielte Entnahmen von Gewebsstücken aus verschiedenen Abschnit-ten des KA (Basis, lippenartiger Rand, Zentrum) haben keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Einschlüsse ergeben. In der angrenzen-den normalen Epidermis waren sie nicht nachweisbar. Die Einschlüsse fin-den sich aber nicht nur im KA-Gewebe, sondern auch in normalen Gewebe-kulturen, in verschiedenen anderen Normal- und Tumorzellen. Ihr Auftreten ist also nicht spezifisch für KA. Ihre Struktur und Größe läßt sich nicht mit bekannten Virusformen vergleichen. Es können keine Beziehungen zwischen dem klinischen Verlauf, der Wachstumsgeschwindigkeit und einem besonders typischen histologischen Bild einerseits und einem positiven Befund im Elek-tronenmikroskop andererseits ermittelt werden. Ein KA, das nur sehr lang-sam gewachsen war und nicht das typische molluscoide Bild bot, zeigte die charakteristischen Spiraleinschlüsse in großer Zahl (Bierwolf und Thor-mann).

Lapière ist der Ansicht, daß die Gleichheit der Läsionen und die fehlende Kontagiosität gegen mikrobielle oder virale Ätiologie sprechen, die auch nie bewiesen worden sei. Im Gegensatz dazu halten Silberberg, Kopf und Baer eine Virusgenese für möglich.

Die Übertragung auf Goldhamsterbackentaschen durch Weber, Stetter, Pliess und Stickl 1970 brachte ebenfalls kein positives Ergebnis. Wenige Tage anfein setzte eine komplette Remission sämtlicher KA ein, die sehr rasch vor sich ging, für die keine Erklärung gegeben werden konnte. Rous und Kidd nahmen Teerpinselfungen am Kaninchenohr vor und erzielten dadurch KA-ähnliche Veränderungen. Noch schneller gelang ihnen dies durch Übertragung des Shope-Virus.

Zelickson untersuchte 1961 Serienschritte von 5 KA elektronenmikroskopisch. In allen 5 Schnitten wurden intranukleäre, virusähnliche Körperchen gefunden. Es wird vermutet, daß sie für KA spezifisch sind und daß sie ätiologisch für das solitäre KA verantwortlich zu machen sind. In 40 - 60 % der Tumorzellkerne waren sie vorhanden, wobei innerhalb eines Kernes 1 - 7 solcher Körperchen vorkommen konnten. Diese Strukturen wurden von Zelickson und Lynch als spiralige Anordnung von 2 bis 5 lamellierten Membranen mit einem Gesamtdurchmesser von 250 - 600 m μ angegeben. Da diese Strukturen in allen Regionen des Tumors in großer Zahl vorkommen, hielten Zelickson und Lynch eher eine spezifische als eine unspezifische Natur der Partikel für wahrscheinlich. 1962 konnte Zelickson erneut in 4 Fällen das Vorhandensein intranuklear gelegener virusähnlicher Teilchen in KA nachweisen.

Prieto, Perez, Huerto und Jacqueti haben 1964 ähnliche intranukleare Einschlüsse nachgewiesen. Ob es sich bei diesen Teilchen um Viren handelt, wurde zurückhaltend beurteilt. Schon die Größe der Teilchen, die von der Durchschnittsgröße anderer Viren abweicht, war etwas auffallend. Weiterhin müssen zwei Untersuchungsbefunde der Autoren Forck, Fromme und Jordan erwähnt werden.

Im Material eines Tumors fanden sich intranuklear gelegene ovale Teilchen von 500 - 580 m μ Längsdurchmesser und 250 - 600 m μ Querdurchmesser.

Die innere Struktur dieser Kerneinschlüsse ließ auf das Vorhandensein mehrerer schalenartiger Membranen schließen, die sich entweder spiralig oder konzentrisch umeinander lagern. In einem Zellkern konnten bis zu 5 solcher Strukturen nachgewiesen werden.

Außer diesen intranuklear gelegenen Teilchen zeigten die Kerne benachbarter Tumorzellen hiervon im Aufbau und Größe stark abweichende Kerneinschlußkörperchen. Sie waren rund bzw. oval, von einer Membran umgeben und mit mehr oder weniger leer erscheinendem Inneren, der Durchmesser betrug 35 - 60 mμ. Bemerkenswert war, daß sie besonders in Kernrandnähe gefunden werden konnten. Die ersten beschriebenen Kerneinschlußkörperchen stimmen in Größe, Form und Vorkommen gut mit den von Zelikson und Lynch sowie Prieto et al. gefundenen Strukturen überein. Die anders strukturierten kleineren intranuklear gelegenen Körperchen sind in Größe und Form beim KA bisher noch nicht beschrieben worden. Vergleicht man sie mit der elektronenmikroskopischen Darstellung von bekannten Viren, so findet sich eine auffallende Ähnlichkeit und Übereinstimmung mit denen, die als Ursache des Zoster angesehen werden. Auch die Zosterviren, soweit sie intranuklear angetroffen werden, sind rund bis oval mit einem Durchmesser von 60 - 70 mμ und von einer Membran umgeben. Ihr Inneres ist ebenfalls mehr oder weniger aufgehellte und auch die Membranstärke zeigt Übereinstimmung. Die Annahme liegt nahe, daß es sich bei diesen neu gefundenen Teilchen um Viren handelt. Ob diese für die Entstehung des KA spezifisch sind und welche Beziehung zu den "virusähnlichen Teilchen" von Zelikson und Lynch besteht, muß noch untersucht werden.

Jakubowicz, Biczysko und Dabrowski konnten 1970 in den Kernen oder im Zytoplasma keine virusähnlichen Partikel finden. Die Virustheorie ist bis heute nicht bewiesen. Solange sie es nicht ist, möchten Bierwolf und Thormann die von Ereaux und Schopflocher in KA gefundenen Partikel auf Grund ihrer Struktur als spezifische Kondensationsformen von Chromatin- oder Nukleolarsubstanz deuten, nicht aber als Viruspartikel. Demzufolge konnten noch keine Beweise dafür gefunden werden, daß im KA eine virusbedingte Epidermishyperplasie vorliegt.

Burket und Caplan machten 1964 ebenfalls vergeblich den Versuch, Viren aus den Läsionen ihrer Patienten zu isolieren. Für sie bleiben sowohl die Natur der Partikel als auch die gesamte Ätiologie des KA unklar. Sechs in der Proliferationsphase befindliche KA wurden von Sagebiel licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Im Zytoplasma epithelialer Zellen fanden sich in allen Fällen runde, elektronenoptisch dichte Gebilde (350 - 750 m μ) von teils granulärer und teils verklumpter Struktur, die von einer hellen, strukturlosen Zone umgeben waren. Die Mehrzahl dieser Körper wurde ferner von einer zarten Membran begrenzt, die häufig mit den Plasmamembranen in Zusammenhang stand. Derartige Körperchen fanden sich auch in Kontrollpräparaten von anderen Dermatosen, jedoch in wesentlich geringerer Anzahl. Eine sichere Klärung der Natur dieser Einschlüsse war nicht möglich. Es werden vor allem als Ursache diskutiert: Abscheidungsprodukte eines abnormen Zellstoffwechsels bei schnell wachsenden Zellen, eine neue Art von Lysosomen, Kernreaktionsprodukt auf verschiedene Schädigungen.

Von Prutkin wurde die Innenseite der Ohrmuschel von 12 jungen männlichen Kaninchen während der anagenen Phase des Haarfollikelwachstums 2 mal wöchentlich über 8 Wochen hinweg mit 0,1 %igem Dimethylbenzanthrazen behandelt. Es entstanden an den bepinselten Stellen kleine Tumoren. Nach Absetzen der Behandlung kam es zu einer Rückbildung, die innerhalb von 14 Tagen unter Narbenbildung abgeschlossen war. Für die Untersuchung wurden aus den oberflächlich gelegenen Tumoren Probebiopsien in verschiedenen Stadien entnommen. Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastierte Schnitte verwendet. Anfangs kam es zu einer kontinuierlichen Verdickung des normalerweise nur einschichtigen Stratum granulosum mit Vergrößerung der Keratohyalin granula. Die Hornschicht war besonders perifollikulär verdickt. In reifen Tumoren fielen vor allem die vermehrte Tonofibrillenbildung, die vermehrten Mitochondrien und freien RNS-Partikel auf. Virusähnliche Körperchen konnten nicht gefunden werden. Zusammen mit degenerativen Tumorveränderungen konnten dann den "membrane coating granules" von Matoltsy und Parakkal entsprechende Körperchen

beobachtet werden. Diese dürften mit Verhornungsvorgängen in Beziehung stehen. Daneben waren noch elektronendichte Einschlüsse im Bereich der Golgizone und des Kernes zu sehen. Intranukleare, virusartige Einschlüsse wurden in diesem Stadium nur beiläufig erwähnt und nicht weiter diskutiert. Als Ursache der Tumorrückbildungen werden immunbiologische Prozesse angenommen. Die in der Narbe verbleibenden Haarfollikel zeigen eine Hyperplasie mit einer Vermehrung der Tonofibrillen und relativ kleinen Keratohyalinkörnern.

Die Autoren Petkov und Georgieva haben durch elektronenmikroskopische Untersuchungen eines seit 4 Wochen bestehenden, lichtmikroskopisch gesicherten KA bei einer 72jährigen Patientin die Anwesenheit der im Schrifttum schon beschriebenen virusähnlichen Inklusionen bestätigen können.

Takaki, Masutani und Kawada wiesen in den krankhaften Keratinozyten sog. "intrazelluläre Desmosomen" nach. Die Zahl der Desmosomen ist im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom nicht vermindert. Im übrigen fanden sich unspezifische Zeichen der gestörten Verhornung der wuchernden Zellen. Die Autoren sind der Meinung, daß Viren nicht vorliegen.

Baer und Kopf stellen die Hypothese auf, daß ein infektiöses Agens die Ursache des KA sei, ohne sich bezüglich der Natur dieses infektiösen Agens genauer festzulegen. Als Hinweis für ihre Hypothese führen diese Autoren an: Zusammenhang mit Herpes-simplex-Infektionen, Assoziationen mit Verrucae planae, gemeinsames Vorkommen in Spender- und Empfänger-Transplantationsgebieten, Auftreten multipler Rezidive nach chirurgischer Behandlung von KA.

d) Naevoider Ursprung und familiäre Veranlagung

In einigen Fällen des Ferguson-Smith-Typs (multiples KA) von unilateraler Verteilung wird ein naevoider Ursprung vermutet (Marshall und Pepler, Rook und Moffat, Ereaux und Schopflocher, Belisario).

Weitere Beobachtungen zeigen, daß multiple KA bei Personen auftreten, die eine familiäre Veranlagung aufweisen (Peterkin, Macmillan, MacLean, Ereaux und Schopflocher, Belisario, Ferguson-Smith).

Currie und Smith bemerken, daß sich multiple KA bevorzugt zu Zeiten erhöhter endokriner Anpassung einstellen (Menarche, Pubertät, Menopause).

e) Dissertation Radau 1960

Mit dem Problem der Ätiologie der KA hat sich u. a. Radau in ihrer ausführlichen Dissertation auseinandergesetzt. Die Darlegungen von Radau seien deshalb in diesem Zusammenhang kurz dargestellt.

Radau teilt die Ätiologie ein in 6 Punkte:

- 1) Einwirken karzinogener Faktoren auf präkanzerös veränderte Haut, wobei echte Tumoren mit einer überwiegenden Tendenz zur Rückbildung ausgelöst werden;
- 2) infektiöse Faktoren, die erregerbedingte, geschwulstartige Bildungen hervorrufen;
- 3) Einwirken physikalischer und chemischer Reize exogener und endogener Art auf unveränderte Haut, wobei pseudoepitheliale Hyperplasien entstehen;
- 4) hereditäre Faktoren, die zu erbbedingten Tumoren führen;
- 5) nicht faßbare Faktoren, die Tumoren naevoider Natur hervorrufen;
- 6) nicht faßbare Faktoren, die durch Störungen der Haarentwicklung KA hervorrufen.

Eingehend auf Punkt 1) wurde festgestellt, daß die Möglichkeit besteht, daß das KA durch die gleichen Faktoren wie echte Tumoren ausgelöst wird. Grund dafür sei das mikroskopische Erscheinungsbild, das nur schwer oder gar nicht vom spinozellulären Karzinom Broders Grad I abgrenzbar ist. Radau geht dann näher ein auf die Ähnlichkeit mit den Pech- und Teerwarzen.

Die an Kaninchen experimentell erzeugten Pech- und Teerwarzen, erstmals beschrieben von Seelig und Cooper, 1933, Rous und Kidd, 1939, weisen wie das KA ein histologisches Erscheinungsbild ähnlich dem spinocellulären Karzinom Broders Grad I auf. Auch die Spontanheilung sei vorhanden wie beim KA. Diese Tumoren wurden von den Beschreibern für das Entwicklungsstadium eines echten Neoplasmas gehalten und der gutartige Verlauf durch die Art der Auslösung der Tumoren (durch exogene Faktoren im Experiment) erklärt.

Rook und Whimster, Hamperl und Kalkoff, Wiskemann, Huriez und Mitarb., Mitze, Ghadially und Whitely nehmen eine Übereinstimmung mit den von Rous und Kidd mit Teer erzeugten Warzen an, so daß nach ihrer Meinung chemische karzinogene Faktoren für die Entstehung der Tumoren eine Rolle zu spielen scheinen. Ebenfalls am Kaninchen erzeugten Whitely und Ghadially im Experiment mit Dimethylbenzanthrazen spontan heilende Tumoren, die mit KA übereinstimmen, sowohl im histologischen Erscheinungsbild als auch im klinischen Verhalten. Einen ausführlichen Beweis der UV-Licht-Theorie versucht Poth, der angibt, daß seine Tumoren durch Sonnenbrand, also infolge von UV-Licht entstanden seien. Zur Unterstützung dieser These führt er die Untersuchungen von Findlay an, in denen durch UV-Licht Bestrahlungen bei Ratten Keratosen erzeugt worden seien. Poth hält das Cholesterin für die Wirkung verantwortlich, das auf unbedeckter Haut zunehme. Er glaubt, daß das Cholesterin sich als Ergebnis des Heliotropismus in der Haut festsetzt. Eine Bestätigung sieht er in den Feststellungen von Peller und Stephenson 1927, die davon berichten, daß nach ihren Untersuchungen bei Seeleuten 8 mal mehr Hautkrebs auftritt als bei der auf dem Festland lebenden Bevölkerung. Marshall und Findlay, Pepler und auch Wiskemann lehnen eine KA-erzeugende Wirkung der Sonnenstrahlen ab.

Zu 2): Auf Grund des schnellen Wachstums ist nach Radau eine infektiöse Ursache denkbar, zurückgehend auf rasche Vermehrung von Hautbakterien, aber auch auf Grund der Rückbildung, die sich als Folge einer sich entwickeln-

den Immunität äußere. Nach Radau könne diese Entstehung jedoch verneint werden, da keine Bakterien oder Pilze nachgewiesen werden konnten (Baumann und Lennox).

Die Virushypothese wird unterstützt durch die Analogie des KA mit Molluscum contagiosum und vielen beim Menschen und Tier vorkommenden Papillomen, bei denen auch Virusätiologie bekannt ist, wie z. B. des Papilloms beim Kaninchen (Rous) oder der Plantarwarzen beim Menschen (Rook und Whimster, Hamperl und Kalkoff, Mitze, Ghadially, Calnan und Haber, Fouracres und Whittick).

Nach Dunn und Smith spricht das Fehlen lokaler und lymphatischer Ausbreitung der KA gegen einen generalisierten multiplen selbstheilenden Pflasterzellkrebs, der invasive Prozeß bleibe auf echte Haut begrenzt. Die Hypothese der virogenen Ätiologie versuchten Beare, Grzybowski, Huriez und Mitarb., Ottolenghi-Lodigiani, Marshall und Findlay, Ereaux und Mitarb. durch Experimente zu belegen.

Grzybowskis Überimpfungsversuche: a) von 4 Tumoren wurden Extrakte in 4 Kaninchen überimpft. Nach 4 Monaten Beobachtungszeit war kein Erfolg zu sehen. b) Ein intradermaler Überimpfungsversuch beim Menschen verlief nach 5 Monaten Beobachtungszeit ergebnislos. Einen ebenso ergebnislosen Versuch erlebten Huriez und Mitarb. nach Überimpfung eines Tumordinfiltrates auf die Chorioallantoismembran. Ottolenghi-Lodigianis Implantationsversuch zur Züchtung eines evtl. Erregers und der Versuch ein diagnostisch brauchbares Antigen zu gewinnen, mißlingen. Während Witten und Zak, Baumann und Lennox, Huriez und Mitarb. trotz mißlungener Überimpfungsversuche an der Möglichkeit der virogenen Ätiologie festhalten, sieht Beare im Mißlingen der Versuche einen Grund, die virogene Theorie zu verneinen und belegt das mit folgenden Argumenten:

- 1) KA kommt am häufigsten in der Einzahl vor, virogene Tumoren dagegen häufiger multipel, z. B. gewöhnliche Warzen und molluscum contagiosum (der gleichen Auffassung sind Marshall und Pepler)
- 2) KA kommt mehr bei älteren Menschen vor

- 3) Es wurde keine Übertragung festgestellt
- 4) Versuche zur Erzeugung von Tumoren durch intradermale Injektion eines KA-Extraktes sind erfolglos (Beare spritzte sich selbst Filtrate von typischen KA unter die Haut).

Dieser ablehnenden Meinung schließen sich Meinicke, Calan und Haber sowie Vulcan an.

zu 3): Pseudoepitheliomatöse Hyperplasien sind geschwulstartige Bildungen, keine echten Tumoren, die durch Infektionen oder Reize sonstiger Art ausgelöst werden. Verschiedene Autoren stellen bei der Untersuchung von KA eine Ähnlichkeit derselben mit pseudoepitheliomatösen Hyperplasien fest und ordnen deshalb die KA dieser Gruppe zu. Diese Zuordnung erforderte natürlich die Suche nach auslösenden Faktoren solcher Hyperplasien.

Grinspan und Abulafia suchten mit negativem Erfolg nach folgenden auslösenden Faktoren bzw. Erkrankungen:

- a) Leishmaniasis, Blastomykose, Tbc, Lues
- b) Mucosis fungoides
- c) Insektenstiche und Drogen (Halogene) als Ursache pseudoepitheliomatöser Hyperplasien
- d) Geschwüre (Lupus vulgaris, Skrofuloderm, Gumma) als Ursache pseudoepithelialer Hyperplasien

Trotz des in jedem Fall negativen Ergebnisses halten die Autoren an der Einordnung des KA in diese Gruppe fest und bezeichnen das KA als idiopathische pseudoepitheliomatöse Hyperplasie.

Wiskemann betont die Verwandtschaft seiner Fälle von KA mit Pseudorezidiven nach Röntgenstrahlen und beruft sich außerdem auf Nödl, der seine Pseudorezidive nach Röntgenstrahlen seinerseits identifizierte mit Poths "tumor-like keratosis". In diesem Sinne wäre das KA also eine pseudoepitheliale Hyperplasie, die ähnlich wie das Pseudorezidiv nach Röntgenstrahlen durch Strahlen hervorgerufen wird.

zu 4): Ein Erbfaktor sei nur anzunehmen beim multiplen KA, nicht beim solitären. Hierzu werden verschiedene Beispiele angeführt.

Nach Meinung von Currie und Smith wirken viele ursächliche Stoffe, z. B. auch endokriner Art, auf diese hereditär familiäre Diathese ein.

Fouracres und Whittick, die das Vorkommen echter multipler Stachelzellkarzinome mit Rückbildung ablehnen, machen einen Erbfaktor - falls es sich um einen solchen zur Entwicklung handelt - für die Rückbildungstendenz verantwortlich. Sie betrachten familiäres Vorkommen nicht als Folge aus hereditär karzinogenen Faktoren, sondern als Beweis für ein infektiöses, ansteckendes Krankheitsgeschehen.

zu 6): Nach Marshall und Findlay liegen der Entwicklung eines KA Störungen der Haarentwicklung und Haarregeneration zu Grunde. Nach Vulcan verursacht ein Trauma Schädigung und Dilatation der Haarfollikel, der die Epithelwucherung folgt.

Zusammenfassend darf festgestellt werden, daß trotz der Vielzahl der angesprochenen Faktoren (Strahlen, Traumen, chemische Substanzen, Virustheorie, naevoider Ursprung, familiäre Veranlagung, Störung des Haarwachstums bzw. des Haarzyklus) bis heute noch keine Klarheit herrscht unter den Autoren über die wirklichen Krankheitsursachen des KA. Es wird angenommen, daß verschiedene Ursachen zur Entstehung eines KA führen können und daß möglicherweise auch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren nötig ist, um ein KA zu erzeugen.

3) Klinisches Bild (Befunde)

a) Einzelherde

Grinspan und Abulafia beschreiben sowohl das solitäre KA als auch multiple Läsionen. Das einzeln vorkommende KA bevorzugt das höhere Lebensalter,

während die familiären, multiplen, spontan heilenden Epitheliomata erstmals schon oft bei jüngeren Patienten auftreten.

Venkei und Sugar sahen meist solitäres Auftreten der Läsion, von 44 Patienten hatten nur 4 multiple KA.

Lapière, Hamperl und Kalkoff berichten nur vom solitären KA, bei Lapière hatte nur ein Patient multiple KA.

Burman et al. machten die Erfahrung, daß das Auftreten im 6. Lebensjahrzehnt und solitär stattfindet, früher das multiple KA, gewöhnlich vor dem 45. Lebensjahr. Die Einzahl der Läsionen sei typisch.

Ereaux und Schopflocher berichten sowohl vom multiplen KA als multiplen Epitheliomen als auch vom solitären Typ als einzelнем Knoten. Sie unterscheiden solitär, multipel und eruptiv.

Hutchinson berichtete als erster vom solitären KA.

Poths "tumor-like keratosis" war multipel, bei Rooks Patientengut fand sich unter 132 Fällen nur 6 mal multiple KA.

b) Lokalisation

Im folgenden soll eine kurze Zusammenstellung von befallenen Körperregionen und den entsprechenden Autoren gegeben werden.

Kopf	(Venkei und Sugar, Kalkoff, Rook, Cohen, Plaschkes, Pevzner, Loewenthal)
Gesicht	(Ferguson-Smith, Rook und Champion, Grzybowski, Ereaux und Schopflocher, Hutchinson, Poiars Baptista, Dulanto, Sanchez-Muros, Morales-Henares, Vilanova, Rueda, Romaguera, Capdevila, Huriez et al., Rook, Mierzecki, Birecka und Woytón, Gomez-Orbaneja et al., Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal)
Stirn und Schläfe	(Venkei und Sugar, Bülow und Klingmüller, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Gomez-Orbaneja et al., Ryll-Nardzewski und Kudejko, Radau, Kalkoff)

Ohr	(Venkei und Sugar, Mierzecki, Birecka und Woytón, Ferguson-Smith, Ereaux und Schopflocher, Dulanto, Sanchez-Muros und Morales-Henares, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Radau, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal)
Augen	(Venkei und Sugar, Mierzecki, Birecka und Woytón, Poth, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Radau, Dulanto, Sanchez-Muros, Morales-Henares, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal, Hutchinson)
Nase	(Venkei und Sugar, Kalkoff, Bülow und Klingmüller, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Hutchinson, Gomez-Orbaneja et al., Mierzecki, Birecka und Woytón, Radau, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal, Poiares Baptista)
Wangen	(Venkei und Sugar, Kalkoff, Bülow und Klingmüller, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Hutchinson, Ryll-Nardzewski und Kudejko, Gomez-Orbaneja et al., Radau, Poiares Baptista)
Lippen	(Venkei und Sugar, Burman et al., Ereaux und Schopflocher, Dulanto, Sanchez-Muros, Morales-Henares, Stevanovic, Rook und Champion, Pointon und Hellriegel, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Radau, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal, Ryll-Nardzewski und Kudejko)
Hals und Nacken	(Venkei und Sugar, Grzybowski, Ereaux und Schopflocher, Rook, Radau)
Hände und Arme	(Venkei und Sugar, Kalkoff, Poth, Bülow und Klingmüller, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Huriez et al., Rook, Mierzecki, Birecka und Woytón, Grinspan und Abulafia, Grzybowski, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal, Poiares Baptista)
Schenkel und Füße	(Grinspan und Abulafia, Venkei und Sugar, Ferguson-Smith, Grzybowski, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal, Poiares Baptista)
sonstige Lokalisationen	(Venkei und Sugar, Lapierre, Burman et al., Ereaux und Schopflocher, Kalkoff, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Radau, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal, Rook und Champion, Hausamen und Hoede, Koberg)

Die zahlenmäßigen Angaben der Autoren untereinander sind nur schlecht vergleichbar, eine gute Übersicht über die Lokalisation ist der folgenden Tabelle von Ghadially (1971) zu entnehmen:

	Männer in %	Frauen in %	Durchschnitt in %
Wangen	20	23,8	21,6
Nase	1,2	8,8	10,9
Augenlider	7,2	12,4	8,9
Ohren	10,8	3,8	8,5
Lippen	9,6	5	8,1
Stirn	6,6	5	6,1
Nacken	2,4	10	4,9
Kinn	3,6	5	4,1
Kopfhaut	1,2	0	0,8
Hände (Handrücken)	15	6,2	12,1
Unterarme	4,8	5	4,9
Scrotum	3,6	0	2,5
Unterleib	4,2	6,2	4,9
Rumpf	0	8,8	2,8
Total	68 %	32 %	100 %

Wie aus der Zusammenstellung ersichtlich ist, sind die Prädisloktionsstellen für die Bildung von KA das Gesicht, dort vor allem die Nasen- und Lippenregion, sowie Hände und Arme. Alle Autoren stimmen überein in der Ansicht, daß sich das KA zum größten Prozentsatz auf unbedeckten Körperstellen bildet. So machen Bülow und Klingmüller die Erfahrung, daß sich 97,8 % der KA an unbekleidet getragenen Körperstellen zeigten. Burman et al. gaben an, daß nur 3 % der Läsionen an bedeckten Stellen auftraten. Von Lapière, Venkei und Sugar wurde die Beteiligung der Schleimhäute abgelehnt. Im Gegensatz

dazu stellten Burman et al. die Entstehung auf Schleimhäuten in den Rahmen des Möglichen. Ereaux und Schopflocher, Grinspan und Abulafia, Weber, Stetter und Pliess, Grzybowski, Rossman et al., Levy et al., Bellamy et al., Winkelmann und Brown, Baer und Kopf, Cramer und Weiss, Rook und Champion, Hausamen und Hoede sowie Koberg fanden sie bestätigt in ihrem Patientengut. Sie stellten KA-Befall fest auf der Lippen-, Nasen-, Mund-, Wangen- und Analschleimhaut, auf dem Larynx und der Vulva. Sogar die Harnblasenschleimhaut wurde von Weber, Stetter, und Pliess als Sitz eines KA erkannt. Bellamy et al. fanden auch die Conjunctiva bulbi nicht vom Befall verschont (1963).

Ereaux und Schopflocher sind der Ansicht, daß auch an follikelfreien Stellen wie Handinnenflächen und Fußsohlen KA entstehen könne, während Kalkoff angibt, an diesen Stellen niemals KA gesehen zu haben.

c) Alter der Patienten

Hierzu finden sich folgende Angaben:

Beare	Jenseits der 50 Jahre
Grzybowski	Jenseits der 50 Jahre
Venkei und Sugar	Bevorzugt 60 Jahre Durchschnitt 59,7 Jahre Mittelwert 59-61 Jahre, Mindestalter 27, Höchstalter 78 Jahre
Mazzini, Magniny und Olschanski	40-62 Jahre
Lapière	ca. 70 Jahre
Poth	45-75 Jahre
Burman et al.	41-68 Jahre
Lynell und Mansson	25-86 Jahre
Cramer und Weiss	51-84 Jahre Durchschnitt 67,5 Jahre
Bülow und Klingmüller	46-75 Jahre
MacCormac und Scarff	Jenseits der 60 Jahre

Poiares Baptista AVB	50-60 Jahre bevorzugt
Ryll-Nardzewski und Kudejko	17-27 Jahre
Cohen, Plasches, Pevzner, Loewenthal	21-30 Jahre 4 31-40 Jahre 3 41-50 Jahre 10 51-60 Jahre 16 61-70 Jahre 18 71-80 Jahre 4 81-90 Jahre 2
Radau	59, 5 Jahre Gesamtdurchschnittsalter der Tübinger Fälle bis 1960 = 57, 3 Jahre, 24 Jahre jüngster, 81 Jahre ältester Patient
Winkelmann und Brown	32-57 Jahre
Pointon und Hellriegel	50-80 Jahre
Mierzecki, Birecka und Woytón	37-76 Jahre, 70-80 Jahre überwiegend
Gomez-Orbaneja et al.	50-80 Jahre bei 28 von 31 Fällen
Vilanova, Rueda, Romaguera, Capdevila	ab 50 Jahre
Bülow und Klingmüller	60-75 Jahre
<u>Ausnahmen:</u>	
Lapière	16 Monate altes Kind
Binazzi und Finzi	5 Monate alter Säugling

KA entstehen unabhängig von Altersgruppen, wie o. a. Aufstellung zeigt, es besteht aber eine eindeutige Häufung in höheren Lebensaltern, am gefährdetsten ist die Gruppe zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Das solitäre KA tritt bevorzugt im höheren Alter auf, während sich das multiple KA schon bei jüngeren Menschen zeigt.

d) Geschlechtsverteilung

Ein Überwiegen der männlichen Patienten stellten fest:

Villanova, Rueda, Romaguera, Capdevila	23 M : 16 F
Ryll-Nardzewski und Kudejko	3 M : 2 F
Cohen, Plaschkes, Pevzner, Loewenthal	30 M : 27 F
Ghadially	2 M : 1 F
Radau	36 M : 22 F = 3 : 2
Bülow und Klingmüller	57,9 % Männer
Grinspan und Abulafia	
Venkei und Sugar	
Rook und Whimster	Ohne Angabe von Zahlen
Whittle und Lyell	
Burman et al.	
Lynell und Mansson	

Im Gegensatz dazu fanden den Befall bei Frauen höher:

Mierzecki, Birecka und Woytón	7 F : 6 M
Dulanto, Sanchez-Muros, Morales Henares	24 F : 7 M
Mazzini, Magniny, Olschanski	6 F : 5 M
Cramer und Weiss	58 % Frauen
Beare	
Lapière	Ohne Angabe von Zahlen

Kalkoff, MacCormac und Scarff registrierten eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung in ihrem Krankengut.

Im allgemeinen kann festgestellt werden, daß kein Geschlecht durch den Befall von KA besonders "bevorzugt" ist.

e) Größe des Tumors

Hierzu finden sich in der Literatur folgende Angaben:

Venkei und Sugar	3-15 mm Durchmesser
Rook und Champion	3 cm Durchmesser
Poth	2-5 cm Durchmesser 1 cm Höhe
Burman et al.	1-3 cm Durchmesser
Stevanovic	1x2 cm Durchmesser 1 cm Höhe
Gomez-Orbaneja et al.	5 mm bis einige cm Durchmesser
Randazzo und Fichera Riesen KA	7 cm Durchmesser
Cramer und Weiss	4-15 mm Durchmesser bei 76,2 % der Fälle

Die größte Läsion wurde von Duany beobachtet, wobei über die Hälfte des oberen Thorax der Sitz eines hohen, zentral eingedellten "Geschwürs" von 7 x 6 inches Durchmesser mit einem breiten, überhöhten Rand gewesen sein soll.

f) Form und Aussehen des Tumors

Lapière, Grinspan und Abulafia:	regelmäßig, mehr oder weniger rund mit gleichmäßig deutlicher Begrenzung zur gesunden Haut
Venkei und Sugar:	halbkugelförmig, niemals mit entzündlichem Hof
Poth:	unregelmäßig, oval mit rauher Oberfläche, scharf begrenzt, die umgebende Haut immer unverändert
Burman et al.:	unregelmäßige, weiche, krustige Erhebung
Kalkoff:	schmäler, entzündlicher Saum, Teleangiektasien, die die Oberfläche bedecken

Hutchinson:	Form eines Bienenstiches oder einer großen erhöhten Beule, die umgebende Haut völlig gesund, fast keine Entzündungen an der Basis vorhanden
Radau:	Knötchen, breitbasig aufsitzend, knospenförmig, kegelförmig zugespitzt, halbkugelförmig, Begrenzung scharf, schmaler Hof, leicht ödematös, erythematöser Hof, hellroter bis rosaroter Hof, Randsaum, gelbliches Infiltrat.

g) Farbe des Tumors

Grinspan und Abulafia:	rosa
Venkei und Sugar:	blaß, hautfarben, bräunlich, selten entzündliche Röte
Lapierre:	normale Hautfarbe oder blasser
Poth:	gelbrötlich, Hornmasse braungelblich
Burman et al.:	rosa
Lynell und Mansson:	rot und glänzend
Radau:	hautfarben, blasser als die umgebende Haut, fleischfarben, grau-braun, gelblich, gelbgrau, perlgrau

h) Konsistenz des Tumors

Grinspan und Abulafia:	hart
Venkei und Sugar:	derb und elastisch
Lapierre:	hart

Poth:	hart
Burman et al.:	derb
MacCormac und Scarff	derb
Radau:	derb, Basis infiltriert, fest, gut verschieblich.

4) Beschwerden

Über Beschwerden wird im Schrifttum nur sehr selten berichtet.

Juckreiz erwähnen: Grinspan und Abulafia, Hamperl und Kalkoff, Ereaux und Schopflocher, Alessandrini (starker Juckreiz), Winkelmann und Brown (starker Juckreiz).

Poth, Lynell und Mansson weisen in ihren Beschreibungen besonders darauf hin, daß die Läsionen beschwerdefrei für ihre Patienten verliefen.

Bei einem Patienten von Kalkoff und Macher trat Berührungsschmerz auf, auch Helsham und Buchanan erwähnen Druckschmerz.

Über Störungen des Allgemeinbefindens wurde in keinem Fall berichtet.

5) Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose bereitete allen Autoren große Schwierigkeiten, weniger im klinischen als vielmehr im histologischen Bereich, da die Ähnlichkeit mit einem verhornenden Stachelzellkarzinom (Broders Grad I) gerade im histologischen Bild besonders groß ist.

Gomez-Orbaneja, Sanchez Yus, Iglesias und Ledo Pozueta schreiben dazu: "Die histologische Beurteilung machte insofern Schwierigkeiten, als in den tiefen Hautanteilen die Proliferationszone sehr schlecht von den gesunden Anteilen zu unterscheiden war und sich in der Tiefe ungewöhnlich atypische

und monströse Zelleinschlüsse nachweisen ließen. Auf der anderen Seite besteht eine ungewöhnliche Gleichmäßigkeit im Aufbau dieser Geschwulstart. Diese eosinophilen Zellen mit reichlich Protoplasma und von hellem Aussehen sind nur der Ausdruck des morphologischen und färberischen Verhaltens eines sehr rasch vor sich gehenden und stark gestörten Keratinisationsvorganges, den man auch bei Stachelkrebsen antreffen kann."

In einigen Arbeiten wird darauf hingewiesen, daß nach Bekanntwerden des KA diese Diagnose zu häufig gestellt wurde. Nicht alle diagnostischen Möglichkeiten seien ausgeschöpft worden, so daß es sich leider nur zu oft herausstellte, daß es sich nicht um ein selbstheilendes KA, sondern um einen malignen Tumor handelte. Die Heilungschancen sind in solchen Fällen stark vermindert, therapeutische Hilfe kann nur unter großen kosmetischen Opfern geleistet werden, wenn es überhaupt für eine Heilung nicht schon zu spät ist. Eine große Hilfe für die DD kann der Lymphknotenbefund bieten, denn es gibt nur 2 Autoren, die einen Lymphknotenbefall festgestellt haben (Cramer und Weiss). Alle anderen erwähnen besonders, daß kein Befall der Lymphknoten stattfindet.

Grinspan und Abulafia sehen eine klinische und histologische Ähnlichkeit mit dem Stachelzellkarzinom und verhornenden Plattenepithelkarzinom. Differentialdiagnostisch wichtig ist das Vorhandensein einer normalen oder weniger ausgezogenen Oberhaut (Operkulum), "Tumorzellen" seien anfangs sehr voluminös und aktiv, die Kerne groß und chromatinreich, das Protoplasma azidophil und unförmig, Mitosen seien sehr häufig, die Zellen flachen sich unter dem Druck der Koriumreaktion ab, degenerieren vom Rande her und werden von Leukozyten (eosinophilen und neutrophilen) durchsetzt, außerdem treten im entzündlichen Infiltrat Lymphozyten auf. Die Grenze von Epithel und Bindegewebe ist nach allen Verfassern intakt. Venkei und Sugar erwähnen, daß oft Verwechslungen mit verhornendem Plattenepithelkarzinom stattfinden. Dupont, Huriez und Mitarb., Zoon, Jansen und van Baak fassen das KA als das erste Stadium des Epithelioma spinocellulare auf. Demgegenüber besteht Lapière auf der Abgrenzung von KA und beginnendem Stachelzellkarzinom.

Auch Hamperl und Kalkoff bemerken, daß die Histologie des KA dem Bild eines hochdifferenzierten Stachelzellkarzinoms entspreche. Das Nebeneinander aktiver und abgeheilter Prozesse in einem Herd sei klinisch und histologisch belegt, Metastasen wurden nie beobachtet.

Bei den Fällen von Poth schwankte die DD zwischen Retentionszyste und Stachelzellkarzinom.

Der Glykogennachweis mit Hilfe der PAS-Reaktion erleichtert die DD zwischen KA und spinozellulärem Karzinom (Brett und Braun-Falco), das KA enthält stets Glykogen, von den spinozellulären Karzinomen nur ein Teil.

Mierzecki, Birecka und Woytón stellen zur Differentialdiagnose 4 Punkte auf:

- 1) Die histologischen Kriterien, die das KA vom Spinaliom trennen, sind unspezifisch und nicht ausreichend.
- 2) Die Anwesenheit von PAS positiven, diastaseempfindlichen Substanzen in den Stachelzellen hängt mit dem Grad der Verhornung zusammen und ist somit nicht zur DD zu verwenden.
- 3) Bei der Diagnose müssen alle Symptome verwendet werden.
- 4) Bei einigen Fällen kann der Nachweis beruflicher und anderer Reize die DD erleichtern.

Die Abgrenzung des KA vom spinozellulären Karzinom ist nicht immer ganz einfach, weshalb auch histochemische Reaktionen, vor allem die PAS-Färbung und verschiedene Enzymmethoden von Chorazak und Konecki beigezogen wurden. Die Untersuchungen der Autoren umfassen 13 KA mit einer Anamnese von 3-5 Wochen, die mit einer Ausnahme im Gesicht lokalisiert waren, sowie 4 Hautkarzinome. Carnoy-fixiertes Material wurde in Paraffin eingebettet und für PAS-Färbungen mit oder ohne Diastasereaktion verwendet. In Calzium-Formol nach Baker fixiertes Material wurde zur Anfertigung Gefrierschnitten gebraucht, an denen DNS alkalische und -saure Phosphatase sowie Adenosintriphosphatasereaktionen durchgeführt wurden. Die KA ergaben eine starke Aktivität der sauren Phosphatase vor allem im Bereich des Stratum granulosum und des Stratum lucidum. Die Adenosintriphosphatase-

aktivität ist bei den KA weniger stark als bei den Karzinomen erhöht, was auf einen Unterschied in der Dynamik der beiden Tumorformen hinweisen soll. Ein gerade entgegengesetztes Resultat ergibt die Desoxiribonuklease-reaktion. Die schon früher bekannte Glykogenspeicherung in KA konnte auch bei der vorliegenden Untersuchung beobachtet werden. Die Befunde weisen auf einen unterschiedlichen Krankheitscharakter der KA einerseits und der Basaliome und Spinaliome andererseits hin. Außerdem kommt den Färbereaktionen eine diagnostische Bedeutung zu.

Zur Unterscheidung zwischen KA und spinozellulärem Karzinom fand Weidmann in der Bisektion eine große Hilfe. Die geschnittene Oberfläche zeigt den Hornkrater und die mehr oder weniger gestreifte Peripherie. Im Plattenepithelkarzinom ist der Krater nicht besonders groß und die Peripherie ist homogen.

MacNulty und Sommers machen bei Bisektion eine ähnliche Entdeckung: KAs sind fleischig, weich hornig, geben eine wolkige Flüssigkeit ab und haben ein krümeliges, gelbbraunes Aussehen, während Plattenepithelkarzinome hart, trocken, gewöhnlich grau sind und granuläre Herde eingelagert haben. Der gegenüber dem spinozellulären Karzinom in den KA höhere Gehalt an PAS-positivem Material konnte von Suurmond bestätigt werden. Eine 5-Nukleotidase-Aktivität fand sich vermehrt bei KA, eine Nukleosidtriphosphatase-Aktivität dagegen vermehrt bei Stachelzellkarzinomen.

Zur DD zwischen KA und Keratoma senile sowie Cornu cutaneum stellen Zoon und Mitarb. fest, daß diese langsamer wachsen, die hornigen Teile fester und mehr außerhalb des Tumors gelegen seien. Gegenüber dem Stachelzellkarzinom sei die DD vor allem im 2. Stadium schwierig, hilfreich sei das sehr charakteristische klinische Aussehen des KA.

Lapière stellt fest, daß das Keratoma senile eine langsamere Entwicklung durchläuft, weniger scharf begrenzt ist, die Ränder weniger gewölbt sind und die Hornmasse nach außen gekehrt ist. Die Hornmasse läßt sich nicht abkratzen und ist nur angedeutet oder fehlt gänzlich. Bei schwacher Vergrößerung zeigt das Keratoma senile einen papillomatösen Zustand, der regelmäßiger

und senkrecht zur Hautoberfläche ausgerichtet ist. Die Hornmassen sind nicht in einer cupula eingeschlossen, und auch nicht unregelmäßig gewunden, sondern sitzen an der Oberfläche. Die das Keratoma senile umgrenzende Oberhaut bleibt noch papillomatös, d.h. sie erreicht nur sehr allmählich ihre normale Dicke. Im KA ist dieser Übergang sehr schroff.

Nach Milewski und Chorzelski besteht die Möglichkeit der Umwandlung von KA in ein Stachelzellkarzinom. Die Verfasser verlangen die Abgrenzung der KA von spinozellulären Epitheliomen mit höherem Differenzierungsgrad. Dagegen sprechen die an 20 Patienten durchgeführten Beobachtungen von Lapière. Die Beurteilungen der Mitteilungen über die maligne Entartung von KA wird dadurch sehr erschwert, daß es unsicher ist, ob es sich dabei nicht von Anfang an um ein spinozelluläres Karzinom gehandelt hat, um so mehr als in manchen Fällen, besonders in der aktiven Entwicklungsphase, sowohl die klinischen als auch die histologischen Kriterien täuschen können.

Als typische Kennzeichen für KA gelten im allgemeinen: nicht so tiefes Eindringen wie bei spinozellulären Karzinomen, Erhaltung der scharfen Epidermis-Kutis-Grenze, und der Basalmembran, vollkommene Differenzierung der Epidermiszellen und Ausbildung der normalen Schichten der Epidermis.

Manche Autoren schreiben der genauen Bestimmung der Wachstumsaktivität eine große Bedeutung zu (Belisario 1959, MacGovern 1956). Die Phase, in der die Differenzierung gegenüber dem Stachelzellkarzinom am schwierigsten ist, scheint diejenige zu sein, in der die Proliferation über die Verhornung überwiegt.

Die DD des KA umfaßt mehrere Krankheitsbilder, die eine klinische und histopathologische Verwandtschaft mit der solitären Knotenbildung und den multiplen Formen dieser selbstheilenden Epitheliome aufweist (Ereux und Schopflicher).

Nach Weichmann stellt sich die DD folgendermaßen dar:

- 1) Verrucae vulgares
- 2) Molluscum contagiosum
- 3) Bromoderm

- 4) Senile Keratose
- 5) KA
- 6) multiples primäres Stachelzellkarzinom (Ferguson Smith)
- 7) multiple Keratosen (Poth)
- 8) Teerkarzinom
- 9) Stachelzellkarzinom

Bei der DD zwischen KA und den angeführten Epithelhyperplasien kann man all diese Krankheitsbilder ausschließen mit Ausnahme des Stachelzellkarzinoms, das, wie bereits erwähnt, ein ernstes diagnostisches Problem darstellt. Die Hauptpunkte der DD nach ihrer Bedeutung geordnet (Ereux und Schopflocher) sind:

- a) wenige Mitosen
- b) Atypie der Stachelzellen, jedoch keinerlei Aktivität die auf ein Karzinom hinweist
- c) Erhaltung der Stachelzellfortsätze
- d) geringe oder gar keine invasive Tendenz
- e) keine anaplastischen Zellen

Folgende Befunde erleichtern die Diagnosestellung:

- a) molluscumartige Struktur
- b) eosinophile Komponente des Zellinfiltrates

Kalkoff schreibt zur DD zwischen KA und dem Basaliom, daß der Unterschied im langsameren Wachstum des Basalioms liege. Außerdem führt er noch den chronischen Erythematodes, Epithelhyperplasie bei Lues III und chronischen Pyodermien, das Talgdrüsenadenom und die Solitärform eines großen molluscum contagiosum an. Es sei kein überzeugender Beweis für das Vorkommen maligner Entartung bei KA vorhanden. Es werden KA beobachtet, denen örtlich eine erhebliche Neigung zur Destruktion zukommt, die aber trotz dieser, je nach Lokalisation mehr oder weniger stark in Erscheinung tretenden "örtlichen Malignität" scharf vom Stachelzellkarzinom zu trennen sind.

Für die Bewertung und Urteilsbildung, ob KA oder Karzinom, als relativ am ehesten verlässlich erweist sich nach Belisario die Beachtung der kollagenen Grenzlamelle bzw. der Basalmembran (Färbung nach van Gieson bzw. Silberimprägnation nach Gomori). Die Möglichkeit der Karzinomentwicklung unter dem Bilde eines KA liege bei 15 %.

Bei Follikulitis barbae sieht man manchmal größere Proliferationen in den Herden, die sich klar vom übrigen entzündlichen Gewebe absetzen und kein Zeichen von Regression zeigen (Stevanovic). Weitere genannte, für die DD zum KA in Frage kommende Erkrankungen sind Pyoderma vegetans und Akanthome (Williams 1956). Die histologische Diagnose ist einer der allerwichtigsten Faktoren zur Erkennung eines KA. Die Grenzlinie zwischen KA und dem Plattenepithelkarzinom ist so schmal und unklar, daß einige Pathologen auf der Basis der Histologie alleine keine Diagnose stellen wollen. Andere wiederum meinen, daß eine Abgrenzung nur bei bestimmten Biopsieproben möglich ist.

Gründe für die Schwierigkeiten des Pathologen sind nach Baer und Kopf unter anderem:

- 1) KA unterliegt einem rapiden Wachstum und einer Spontanrückbildung, die sich in verschiedenen mikroskopischen Bildern ausdrücken.
- 2) Biopsieproben sind oft für den Pathologen zu unzulänglich, um sich eine Meinung bilden zu können.
- 3) Die zytologischen Veränderungen bei primärem Plattenepithelkarzinom und pseudoepitheliomatöse Proliferationen sind nicht typisch genug, um eine definitive Differenzierung zu erlauben.
- 4) In den ersten Phasen, wenn der zentrale Hornkrater schwach ausgebildet ist, fehlt das wichtige Merkmal der zentralen Keratinisierung.
- 5) Um die charakteristischen Strukturen dieser Tumoren aufzuzeigen, sind oft Serienschnitte von ausgezeichneter Qualität nötig, eine Prozedur, die zu schwierig und zu zeitraubend ist und auch zu teuer, als daß sie routinemäßig durchgeführt werden könnte.

Die Differentialdiagnose umfaßt nach Baer und Kopf:

Cornu cutaneum, Molluscum contagiosum, Nodus cutaneus, senile und seborrhoische Keratosen, follikuläre Keratose, Basalzellepitheliom, Trichoe-pitheliom, Arsenkeratose, Prurigo nodularis, gutartiges verkalkendes Epitheliom, warziges Dyskeratoma (Szymanski), Pyoderma vegetans, Zysten, Granulome verschiedener Ätiologie, pseudoepitheliomatöse Hyperplasie, Insektenstiche, Verruca vulgaris, Adnex-Tumoren, hypertrophischer Lichen planus, Jododerma und Bromoderma.

Ghadially stellt fest, daß KA runde oder kompakte Tumoren sind, zusammengesetzt aus gut differenziertem Plattenepithel, das geringe Vielgestaltigkeit oder Anaplasie zeigt, sowie den großen Drang, Keratin zu bilden. Plattenepithelkarzinome zeigen, auch wenn sie hoch differenziert sind, größere Vielgestaltigkeit und die Keratinproduktion ist entweder gering oder fehlt fast völlig. Die pseudokarzinomatöse Epithelproliferation des KA zeigt in der Regel eine glatte, regelmäßige, gut abgegrenzte Oberfläche im Gegensatz zu den unregelmäßigen Ausbreitungen eines echten Karzinoms. Eine solche Proliferation ist in ihrer Ausbreitung (Tiefe) begrenzt und geht nicht unter die Grenze der Haarfollikel und Schweißdrüsen.

Plattenepithelkarzinom, Chondrodermatitis nodularis helicis, normale Warze und molluscum contagiosum werden von Peterkin, Macmillan und MacLean als Differentialdiagnose genannt.

Jackson befaßt sich ebenfalls mit diagnostischen Problemen des KA. Von 4 Fällen, die als KA diagnostiziert waren, bildeten sich bei 3 Metastasen und 2 Patienten starben. Die endgültige Diagnose lautete Plattenepithelkarzinom. Willis (1960) konstatiert, daß die Abgrenzung vom echten Plattenepithelkarzinom oft sehr schwer oder unmöglich ist auf Grund reiner histologischer Untersuchungen, speziell bei kleinen Biopsiestücken. Die Feststellung des rapiden Wachstums ohne Lymphknotenbefall sei für die Diagnose wichtiger. Nach den Beobachtungen von Lapière bei Patienten aus der Umgebung von Lüttich und der Industriegegend des Maastales sind 1/4-1/5 der Fälle von spinozellulären Epitheliomen in Wirklichkeit KA. Sie wurden früher aus-

nahmslos als spinozelluläre Epitheliome angesehen. In einem einzigen Fall beobachtete der Verfasser eine Umwandlung in eine maligne Tumorform, wobei bereits vorher ein atypisches KA vorlag.

Hadida und Sayag (1964), sowie Many et al. (1967) beschrieben KA, die nach lokaler Rezidivierung die Charakteristika von Basalzellkarzinomen zu haben schienen.

Abgesehen von Halnan (1954), Church (1955) und Willis (1960) ist die allgemeine Meinung, daß KA leicht zu behandeln sind, und daß sie konservativ therapiert werden sollten. Chirurgen jedoch legen größeres Gewicht auf die Exzision als vordringlich geforderter Behandlungsmethode (Bruner 1963). Middleton und Curtin (1966), Garret et al. (1967) bemerken, daß die meisten Berichte die typische Behandlungsgeschichte und das typische Aussehen, sowie die Harmlosigkeit der Läsion erwähnen. Aber im Licht der oben dargestellten Fälle muß diese Ansicht revidiert werden. In jedem Fall waren Verlauf und Aussehen der Läsion typisch für KA, in 2 Fällen war auch das ursprüngliche histologische Bild das eines KA. Unbefangene Untersuchungen der ursprünglichen Schnitte sind schwierig, da man rückblickend Merkmale von Karzinomen sieht. Es ist wichtig, daß die histologischen Schnitte sorgfältig untersucht werden und daß, im Gegensatz zur Meinung von Willis, diese Untersuchungen weniger vom klinischen Verlauf und der Erstdiagnose beeinflusst wird, als es in der Vergangenheit der Fall war.

Der wichtigste Aspekt ist der, daß, sollte die Läsion ein Plattenepithelkarzinom sein, es als hoch maligner Tumor mit extrem schneller Metastasierung angesehen werden muß. Das geschah in 3 von Jacksons Fällen. Die KA-Diagnose erfordert mehr Sorgfalt, als es in der Vergangenheit der Fall war. Diesem Appell schließen sich Cramer und Weiss an, indem sie bemerken, daß das verbreitete Wissen um die Existenz des KA die Gefahr mit sich bringe, daß ein echtes verhornendes Plattenepithelkarzinom als KA verkannt wird. Korrigiert dann der weitere Verlauf die Diagnose, so könne eventuell eine erfolgreiche Therapie nur mit erheblichen kosmetischen Schäden erreicht werden oder der Tumor sei vielleicht sogar schon nicht mehr operabel.

Die Stellung der Diagnose KA sei daher mit einer großen Verantwortung belastet und setze eine kritische klinische Beurteilung der Befunde und eine besonders sorgfältige histologische Untersuchung voraus. Leider seien aber auch die histologischen Kriterien des KAs nur von relativem Wert und ließen eine Fehldiagnose durchaus zu.

Oehlschlaegel erklärt den Übergang von KA zum Plattenepithelkarzinom folgendermaßen: Das KA stellt eine reizbedingte epidermal-follikuläre Hyperplasie dar, bei der es u. a. durch fehlende Ausbildung eines tumoreigenen Gefäßbaumes zu Ernährungsstörungen kommt. Diese führen zum Wachstumsstillstand und zur Degeneration, wobei dem entzündlichen Ödem möglicherweise eine zur Lysis führende Fähigkeit eigen ist. Mit dem strukturlockernen Ödem ist eine wesentliche Voraussetzung zur Sequestrierung des Proliferationsverbandes gegeben. Verschiebungen im Zusammenwirken der einzelnen Vektoren, wobei Proliferationsrate und zelluläre Differenzierung abhängig sind von Intensität und Dauer der gesetzten Reize entsprechend den Vorstellungen der Treffer-Theorie, erklären den fakultativen Übergang des KA in ein Plattenepithelkarzinom.

Vilanova, Rueda, Romaguera und Capdevila berichten, daß bis zum Jahre 1958 12 von 346 Stachelzellkarzinomen ihres Patientengutes KA waren - 3,4 % und im Zeitraum von 1958 - 1962 von 121 Stachelzellkarzinomen 29 zu KA reklassifiziert werden konnten = 24 %.

Hardman gibt als DD an: Plattenepithelkarzinom, Granuloma pyogenicum, Angiokeratom und gelegentlich Leiomyome.

In der Universitätsklinik Tübingen wurde in 3 Fällen die klinische Diagnose KA gestellt. Histologisch stellte sich dann ein parakeratotisches Akanthom, ein spinözelluläres Karzinom Broders Grad I-II und ein Knötchen eines Lupus erythematoses heraus.

Belisario empfiehlt zur diagnostischen Abgrenzung PAS-Färbung, Wood-Licht und Bestimmung des Einbaus von radioaktivem Phosphor.

Aus dem klinischen Bild eines Tumors, der als KA diagnostiziert wurde, ist keine sichere Aussage zu machen, in welchem gut- oder bösartigen Zustand

sich der Tumor befindet (Radau). Aus dem klinischen Erscheinungsbild allein kann niemals auf die Weiterentwicklung des Tumors geschlossen werden, was für das Abwarten einer Spontanheilung wichtig wäre.

Über die Häufigkeit von Fehldiagnosen finden sich noch folgende Angaben:

Baer und Kopf:	11 Fehldiagnosen von 14 klinisch als KA diagnostizierten Tumoren
Middleton und Curtin:	2 Fehldiagnosen, sowohl klinisch als auch histologisch
Tübingen (Radau):	3 Fehldiagnosen
Jackson:	3 Fehldiagnosen, von 4, 2 mit tödlichem Ausgang

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die größte Schwierigkeit bei der Diagnose die überaus große Ähnlichkeit des KA mit dem Plattenepithelkarzinom darstellt, sowohl im klinischen und vor allem aber auch im histologischen Bild. Oft ist eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Tumoren nicht möglich, da sich das KA in der Histologie wie ein hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom verhält. Deshalb wird von vielen Autoren auf die große Verantwortung bei der Diagnosestellung hingewiesen und eine besonders gründliche Untersuchung gefordert.

Anschließend sei zur klinischen Unterscheidung von Keratoakanthom und Stachelzellkarzinom eine übersichtliche Tabelle gebracht, die von Baer und Kopf stammt:

Faktor	KA	Stachelzellkarzinom
Wachstumsgeschwindigkeit	schneller	langsamer
relative Größe	groß	klein
Auftreten	55. Lebensjahr	70. Lebensjahr
Spontanrückbildung	charakteristisch	niemals
Erscheinungsbild	krateriform	unregelmäßig
zentraler Teil des Tumors	Hornpfropf	nekrotische Ulzeration

Faktor	KA	Stachelzellkarzinom
Ähnlichkeit mit Molluscum contagiosum	oft	selten
umgebende Haut	oft normal	zeigt oft präkanzeröse Veränderungen
Lymphknotenbefall	fehlt	vorhanden
Wachstum	erreicht maximale Größe, dann kein Wachstum mehr	Tendenz zu unbegrenztem Wachstum
Ursprung in der Mucosa	selten	normal

6) Therapie

a) Physikalische und chemische Therapie

Neben anderen Maßnahmen verwenden Lapière, Wilkinson, MacCormac und Scarff, Lynell und Mansson Kohlensäureschnee.

Vorgeschlagen werden von Randazzo und Cottini zur neueren Behandlung Chemotherapeutika (Arsenobenzol- und Wismutpräparate), Antibiotika (Penicillin), Antimitotika (Podophyllin, Colchizin), antivirale Mittel (Lysozym).

MacNairy befürwortet eine lokale Behandlung mit Podophyllin, Triamcinolon, Prednisolon, Hyaluronidase-Hydrokortison. Er erzielte gute Behandlungserfolge mit intra- und subfokaler Injektion von Triamcinolondiacetat in 17 Fällen von KA, 2-4 Injektionen bis zur Rückbildung des KA, Dosierung: 25 mg/cm³, Friedmann, Morales und Burnham verwendeten ebenfalls Triamcinolon.

Jolly jr. und Carpenter jr. empfehlen eine Therapie mit Malariamitteln und Antimetaboliten bei zusätzlicher lokaler und intraläsionaler Steroidanwendung.

Tarnowski berichtet von einem Patienten mit multiplem KA, bei dem Fluocinolon und Fluoruracil erfolglos waren. Deshalb erhielt der Kranke Metho-

trexat peroral, 2,5 mg pro Tag in 3 Stößen zu 7 Tagen. Binnen 3 Monaten heilten die Erscheinungen von KA, Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt. Wegen Akne conglobata und Hidradenitis suppurativa wurde der Patient gleichzeitig auch mit Tetrazyklin behandelt. Antitumoraktivität des Methotrexates als Folsäureantagonist, Wirkung auf den Haarzyklus, immunsuppressive Aktivität, antivirale Aktivität werden als möglicher Wirkungsmechanismus diskutiert. Auf die Methotrexatbehandlung reagierten alle Läsionen gleichzeitig. Es ergab sich die Frage nach einer evtl. Wirkung der gleichzeitigen Antibiotikabehandlung auf KA. Tarnowski empfiehlt für den Fall, daß Methotrexat allein wirkungslos bliebe, die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat und Tetrazyklin zu versuchen.

Harmel, Kalis und Mallet gaben einem Patienten mit einem 18 x 22 mm großen KA alle 14 Tage 25 mg Hydrokortison. Daraufhin vergrößerte sich der Tumor auf 40 x 55 mm. Er mußte deshalb elektrochirurgisch entfernt werden. Der Mißerfolg der Kortikosteroidbehandlung bestätigt die bei Patienten mit rheumatischer Arthritis gemachte Erfahrung, daß interne Kortisonbehandlung keine heilende Wirkung auf KA hat.

Belisario behandelte 45 Fälle solitären KAs mit 0,25 %iger und 0,5 %iger Desazetylmethylcolchizinsalbe allein und in 0,2 % bzw. 0,5 %iger Kombination mit Methotrexat und Desazetylthiocolchizin lokal. 4-12 Wochen nach Beginn waren 42 KAs vollständig verschwunden.

In 10 anderen Fällen haben sich KA nach o.g. Therapie peripher ausgebreitet oder zeigten ohne Behandlung Randwallbildung und Ausbreitungstendenz. Der Verfasser nennt sie KA centrifugum marginatum.

Zur 5-Fluoruracil (5FU)-Therapie schreibt Grupper: "5FU in 5 %iger Salbenform oder als 2 %ige Salbe oder 2 %iges Gel erwies sich bei unseren Versuchen mit 15 Patienten als ausgezeichnetes Heilmittel für KA. Diese Methode hatte Erfolg und erlaubte uns in 12 Fällen über eine Periode von 2-18 Monaten eine komplette Heilung ohne Rezidivierung zu erzielen. Die beobachteten Narben waren vom kosmetischen Standpunkt aus günstig. In 1 Fall ist der Heilungsprozeß mit gutem Erfolg noch im Gange."

Winkelmann und Braun versuchten erfolglos die Therapie mit Methotrexat, erst nach lokaler Vitamin-A-Behandlung trat Besserung ein.

Prutkin fand heraus, daß die Lokalbehandlung eines, durch Dimethylbenzanthrazen an der Kaninchenhaut erzeugten KAs mit Methotrexat und 5-FU ultra-mikroskopisch zytoplasmatische Vakuolenbildung, elektronisch opake Körperchen und Kernpyknose ergab.

N-desazetyl-thiocolchizin wurde von Basset, Grosshans und Malleville als 0,4 %ige Lösung bei 20 Patienten 2 mal täglich während 15 Tagen bis zu 2 Monaten ohne Verband gepinelt. Diese Lösung hat eine schnelle nekrotisierende Wirkung auf das Gewebe, vom 1. Tag an trat eine schmerzhaft Exulzeration auf. Senile Keratosen und KA. heilten immer ab. Wenn nach 14 tägiger Behandlung ein als KA angesehener Tumor nicht abgeheilt ist, muß nach Ansicht der Autoren an ein spinözelluläres Karzinom gedacht werden.

b) Strahlentherapie

Poth empfiehlt Röntgenstrahlen, und zwar 9000 r in 21 Einzelbestrahlungen, täglich 300-500 r, das KA habe eine sehr geringe Strahlenreaktion.

Wegen der verhältnismäßigen Strahlenunempfindlichkeit des KA ist nach Kalkoff eine Röntgentherapie nachteilig, besser sei Exzision mit primärer Naht und Podophyllinbehandlung.

Cramer und Weiss finden, daß eine Strahlentherapie angebracht sei bei flächenhaft ausgebreitetem KA ungünstiger Lokalisation oder wenn auf Grund der Histologie Malignitätsverdacht geäußert wurde.

Braun-Falco und Lucacs sind der Auffassung, daß die Indikation zu Röntgenweichstrahlentherapie nach Biopsie bei der großen Strahlenempfindlichkeit des Tumors in jedem Fall gegeben sei, in welchem man keine Spontanrückbildung abwarten will. Strahlenqualität: je nach Größe des KA und seiner Lokalisation werden Weichstrahlen mit einer GHWT von 3,0-12,0 mm (HWD 0,3-1,4 mm Al, FHA 15,0 cm) angewandt.

Dosierung: unter 3-4 Bestrahlungen von je 400-500 r in 1-8 täglichen Intervallen kann es bereits zur Rückbildung des Tumors kommen. Erfolgt nach etwa 2000-2500 r keine rasche Rückbildung, muß daran gedacht werden, daß es sich um ein Plattenepithelkarzinom handelt. Dann erfolgt Weiterbestrahlung nach den Gesichtspunkten der Karzinombestrahlung.

Therapieerfolg: Fraktionierte Röntgentherapie von KA mit relativ niedrigen Gesamtdosen liefert gute Ergebnisse. Es ist aber nicht zu vergessen, daß auch die Spontanrückbildungsrate hoch sei.

Auch Schirren schreibt, daß oft eine große Strahlenempfindlichkeit des KA bestehe. Unter Nachbestrahlungsbedingungen (GHWT 6-12 mm) verabreichte er bei einer Anzahl von Fällen 3-4 mal 500 r an aufeinanderfolgenden Tagen oder in 8 täglichen Intervallen. In den von ihm beobachteten Fällen kam es immer zu einer sich unmittelbar an die 1. Bestrahlung anschließenden Rückbildung, die bis zum vollständigen Verschwinden fortschritt. Möglicherweise werde man auch mit geringeren Dosen auskommen können.

Diese Feststellung stimmt mit den Erfahrungen von Lapière (1955), Meinicke (1955), Allington (1955), Greither (1957), Gay Prieto, Del Pozo und Colorado, Finney (1954) und anderen überein.

Greither vermißte die Rückbildung nach 3500 r in Einzeldosen von 300 r, während Knierer noch nach 10000 r (v. d. Plaats-Gerät) keine Wirkung gesehen haben will. Prokopchuk, Eremenko und Gringauz versuchten eine Therapie mit ^{137}Cs in einem speziell konstruierten Apparat. ^{137}Cs gibt eine geringere Hautreaktion als ^{60}Co oder Röntgenstrahlen. Die Gesamtreaktion verläuft milder und gibt bessere Resultate. Alle 4 Patienten erhielten 300 r an ^{137}Cs pro Tag, insgesamt 1800-3000 r. Die Reaktion war schwach, es kam lediglich zu einer unbedeutenden Hyperämie und Infiltration der Haut. Dann setzte eine schnelle Rückbildung ein. Die Resorption war am Ende der Bestrahlung abgeschlossen. Nach der Behandlung war an der Stelle des KA nur eine kaum sichtbare Narbe zurückgeblieben. Zusammenfassend muß gesagt werden, daß die Frage nach der Strahlenempfindlichkeit des KA nicht geklärt ist. Während Kalkoff und Poth der Meinung sind, daß KA strahlenunempfindlich

sind, stehen beispielsweise Braun-Falco und Lucacs sowie Schirren auf dem Standpunkt, Weichstrahlentherapie sei bei KA infolge der großen Strahlensensibilität angebracht. Für diese Ansicht haben sich auch andere Autoren auf Grund ihrer Erfahrungen entschieden.

c) Chirurgische Therapie

Curettage wird empfohlen von Lapière, Rook und Snaddon, Champion, Wigley, Hamperl und Kalkoff, Poth, Stevanovic, Peterkin, Macmillan und MacLean, Shapiro und Baraf, Hutchinson, Lynell und Mansson.

Excision empfehlen neben anderen Behandlungsmethoden, Grinspan und Abulafia, Poth, Kalkoff, Lynell und Mansson, Popkin, Brodie, Hyman, Andrade und Kopf, de Dulanto, Sanchez-Muros, Morales-Henares, Larrotcha, Torrena, Zielinski, Hutchinson, Jackson, MacCormac und Scarff, Radau, Hardman, Rook und Champion.

Popkin et al. empfehlen bei KA eine spindelförmige Excision des Gewebes derart, daß der Schnitt durch das Zentrum gelegt wird und sich an beiden Seiten etwas ins Gesunde erstreckt. Für den Pathologen erscheine dieses spindelförmige Gewebestück vorteilhafter als keil- oder punktförmige Excisionen. Die auch bei Akanthomen oft bemerkte spontane Heilung konnte dadurch häufiger beobachtet werden.

Cramer und Weiss finden eine Probeexcision kontraindiziert, denn hierdurch könne ein starkes Tumorwachstum angeregt werden.

Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal führen die therapeutischen Methoden 1) Abwarten, 2) Kautern, Radiation, Curettage, 3) lokale Injektion von Steroiden nur an, um sie total abzulehnen. Auch sei es ziemlich sicher, daß Biopsie, ungenügende oder Teilexcision und andere Manipulationen wie Curettage etc. in einigen Fällen sicher sehr starke Proliferationen des Tumors verursachen können. Die Autoren sehen als einzige befriedigende Therapiemethode die totale und wirklich ausreichend weite Excision des Tumors an.

Obwohl chemische Behandlung und Strahlentherapie einen wichtigen Platz unter den Behandlungsmethoden des KA einnehmen, wird von einem großen Teil der Autoren die chirurgische Therapie durch Totalexcision des Tumors vorgezogen und teilweise dringend gefordert. In Zusammenhang mit den Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung und den häufig vorkommenden Fehldiagnosen scheint diese Einstellung durchaus richtig zu sein. Viele Autoren raten auch zu einer Excision, weil die Narbe einen kosmetisch günstigeren Eindruck hinterläßt als bei Spontanheilung, die auch wegen der o. a. Faktoren bezüglich der diagnostischen Unsicherheit nicht abgewartet werden sollte. Fernerhin bedeutet eine chirurgische Therapie auch eine erstrebenswerte Abkürzung des Heilungsprozesses. Bei der Beurteilung der therapeutischen Wirkung von chemischer Behandlung und Strahlentherapie ist auch stets die Möglichkeit der einsetzenden Spontanheilung zu berücksichtigen.

II) Spezielle Gesichtspunkte

1) Ätiologie

Einige spezielle Punkte, die zur Aufhellung der Ätiologie wichtig erscheinen, sind in diesem Teil zusammengefaßt.

a) Hautzustand im Entstehungsgebiet und gleichzeitig bestehende Dermatosen

Insbesondere soll aufgrund der verfügbaren Literatur geprüft werden, ob Aussagen zu folgenden Fragestellungen möglich sind: Entsteht das KA auf unveränderter oder vorgeschädigter Haut? Besteht eine gehäufte Koinzidenz von KA und anderen Hauterkrankungen? Besteht auch eine gehäufte Koinzidenz von KA und internen Erkrankungen? Tritt das KA gehäuft bei bestimmten Berufsgruppen auf?

Das klassische KA kann auf gesunder, normaler Haut auftreten. Diese Beobachtungen machten z.B. Grinspan und Abulafia, Ferguson-Smith und Kalkoff. Eine Veränderung der Haut, die sehr oft erwähnt wird, ist die Altersatrophy. Auf dem Boden einer solchen gedeiht das KA sehr häufig (Grinspan und Abulafia, Venkei und Sugar, de Moragas et al.).

Es gibt Beschreibungen von KA auf chronisch-lichtgeschädigter (senile Keratose) oder sonst alterierter Haut wie bei Fällen von Xeroderma pigmentosum, Lupus vulgaris, diffusen ekzematösen Erkrankungen, Lichen ruber planus (Oehlschlaegel), Poiars Baptista.

Forck, Fromme und Jordan sahen KA auf Lichen ruber planus, einer stark juckenden Dermatoe.

Ghadiaily erwähnt KA folgend auf Ekzeme, seborrhoische Dermatitis und Psoriasis, ebenso wie Belisario, der Traumen für die Entstehung des KA verantwortlich macht.

Tompson stellte eine bereits existierende Hautschädigung nur in 15 von 256 Fällen fest und erwähnt Insektenstiche, Wunden, Verbrennungen, Mitesser, Warzen und Splitter.

Kopf und Baer berichteten von Lichen ruber, Lichen simplex chronicus, Herpes simplex, Milbenbefall, traumatisierten Gebieten und deutlich wettergeschädigter Haut.

Peterkin, Macmillan und MacLean stellten bei 57 Patienten vorherige Hautveränderungen fest: zweimal Plattenepithelkarzinome, einmal Basalzellkarzinom (beide behandelt), dreimal warzige Naevi, siebenmal Komedonen oder fettige Seborrhoe oder beides, 22 Patienten hatten andere Hautveränderungen wie Psoriasis oder Ekzeme, so daß 38 von 57 Patienten bereits andere Dermatosen am Ort der KA-Entstehung aufwiesen. Mierzecki, Birecka und Woytón beobachteten in 8 Fällen unveränderte Haut, in 4 Fällen ging dem KA ein Reiz mit Hautschädigung voraus. Pastinszky berichtet von KA an der axillären Hautveränderung im Falle von Hailey-Hailey'scher Krankheit. Man kann annehmen, daß diese chronische Erkrankung lokale begünstigende Bedingungen für das Entstehen von KA geschaffen hat.

Corbett schreibt von einem Knaben, der bei der Geburt einen haarlosen Fleck auf dem Kopf hatte, auf dem die Haut rauher war als in der Umgebung. Mit 6 Monaten wurde eine Biopsie gemacht und ein Talgdrüsennaevus diagnostiziert. Im Alter von 6 Jahren waren ein paar Auswüchse auf dem kahlen Fleck aufgetreten. Die größte Läsion wurde histologisch untersucht und als KA diagnostiziert.

Ein von der Hautoberfläche unabhängiges, nur an der Schleimhaut auftretendes KA ist eine sehr seltene Erscheinung. Nach Meinung von Szegö und Vigh konnte sich das KA an der Unterlippenschleimhaut auf der Basis einer Cheilitis aktinicea auf mechanische Wirkung (Irritation der hyperkeratotischen Schicht) entwickeln.

Clendenning und Auerbach beschreiben multiple KA, die sich auf generalisierter pustulöser Psoriasis entwickelten.

Weiterhin werden angegeben: Ekzem (Alessandrini), Follikulitis barbae (Bellisario), Erythematodes chronicus (Sklarz), Xeroderma pigmentosum (Stevanovic) und Bromoderma (Baran).

Clendenning und Auerbach beschreiben KA bei Hauttransplantation, in einem Gebiet von früherer Herpes simplex Infektion, Öl- und Benzinverbrennungen, seborrhoischer Dermatitis, Verrucae vulgares, seborrhoischen Keratosen, Quecksilberausschlag, Xeroderma pigmentosum und Psoriasis.

Randazzo und Fichera beobachteten bei einem 6jährigen Mädchen, das seit dem Alter von 9 Monaten an Xeroderma pigmentosum litt, den Befall mit KA.

Ereaux und Schopflicher sehen eine Verbindung mit vielen akuten, chronischen, allergischen und infektiösen Dermatosen, einschließlich Lepra. Burge und Winkelmann berichten das Vorkommen mit Basal- und Plattenepithelkarzinomen. Es gebe Episoden völliger Rückbildung bei KA auf kleinste Dosen von Methotrexat, während bei einem Plattenepithelkarzinom solche Rückbildungen nicht vorkommen. In diesem vorliegenden Fall entwickelte sich nach der medikamentös bedingten Rückbildung in der Narbe ein Basalzellkarzinom. Nach völliger chirurgischer Resektion auch des umgebenden Ge-

webes und einer Hauttransplantation entwickelte sich ein Plattenepithelkarzinom, das in den Nasenknorpel übergriff und später entstand ein gleicher Tumor im Hauttransplantat.

De Moragas beobachtete das Auftreten multipler KA bei einem an Pemphigus foliaceus leidenden Patienten, bei welchem das brasilianische Teerpräparat Jamarsan lokal aufgetragen wurde.

Tarnowskis Patient hatte seit 38 Jahren Akne conglobata sowie Hidradentitis suppurativa, gleichzeitig bestand multiples, familiäres KA (Mutter und 2 Brüder).

Bei einem Patienten von Weber, Stetter und Pliess trat ein KA im Bestrahlungsbereich eines spinözellulären Karzinoms auf, Kopf und Baer beobachteten die Entstehung eines KA bei Radiodermatitis.

Weiterhin wurde die Koinzidenz von KA mit folgenden Dermatosen beobachtet: Erythema multiforma (Elerding), Akne conglobata (Ereaux und Schopflocher), Follikulitis barbae (Stevanovic), Miliaria (Witten und Zak), Lupus erythematosus discoides (Sklarz), Psoriasis (Vickers und Ghadially), ekzematöse Dermatitis (Lockwood und Allington), Xeroderma pigmentosum (Gocek, Stevanovic), Pergamenthaut (Bassière, Stevanovic), chronische Effloreszenzen (Hellier und Rowell, Binazzi und Finzi), Akne rosacea (Mierzecki, Birecka und Woytón), Epithelioma basocellulare (Many, Lapeyre, Teillard und Boutet), subunguales Plattenepithelkarzinom (Shapiro und Baraf), Lupus erythematosus discoides chronicus (Jolly jr. und Carpenter jr.).

b) Gleichzeitig bestehende innere Erkrankungen

Innere Erkrankungen, die gleichzeitig mit KA bestehen, werden im Schrifttum nur 2 mal erwähnt und zwar von Weber, Stetter und Pliess ein gleichzeitig bestehendes Tubenkarzinom und Paramyeloblastenleukämie, sowie von Korting und Lachner KA bei sideroachrestischer Anämie mit einem Hb von 5 %. In beiden Fällen handelte es sich um multiple KA. Bei Hunziker, Djalali und Laugier simulierte die Hautmetastase eines Bronchialkarzinoms ein KA.

c) Besondere Berufe

Weiterhin stellt sich die Frage, ob KA gehäuft bei besonderen Berufsgruppen vorkommt. In der Literatur finden sich folgende Berufsangaben: Teearbeiter (Venkei und Sugar), Dachdecker (Venkei und Sugar), Kohlearbeiter (Ferguson-Smith), Schmied (Poth), Maschinenstricker (Poth), Lehrer (Stevanovic), Landwirte (Cramer und Weiss), Gleisbauarbeiter (Cramer und Weiss), Kraftfahrzeugschlosser (Cramer und Weiss), Maschinenarbeiter (Cramer und Weiss), Glasarbeiter (Cramer und Weiss), Porzellanarbeiter (Cramer und Weiss), Heizer (Cramer und Weiss), Heizungsbauer (Cramer und Weiss), Lokführer (Cramer und Weiss), Angestellte (Cramer und Weiss), Hausfrauen (Cramer und Weiss), Terpentinarbeiter (Radau), Baustoff- und Kohlearbeiter (Radau), Landwirte (Radau), Straßenwärter (Radau), Zugführer (Mierzecki, Birecka und Woytön), Rentner (Mierzecki, Birecka und Woytön), Landwirt (Mierzecki, Birecka und Woytön), Bäuerinnen (Mierzecki, Birecka und Woytön), Geistesarbeiter (Mierzecki, Birecka und Woytön), Hausfrauen (Mierzecki, Birecka und Woytön).

55 % der von KA befallenen Patienten aus dem Krankengut von Dulanto, Sanchez-Muros und Morales-Henares waren Bauern.

Übereinstimmend mit den Schrifttumsangaben kann ein Einfluß des ausgeübten Berufes auf die Entstehung des KA angenommen werden. Wie aus den obenstehenden Angaben ersichtlich ist, hatten viele Patienten mit Teer und dessen Abkömmlingen zu tun oder waren häufigen chronischen bzw. physikalischen Hautbelastungen ausgesetzt. Diese Feststellungen stimmen überein mit den früher abgehandelten Faktoren (siehe Ätiologie).

2) Verlauf

Das wichtigste Merkmal des KA ist seine spontane Rückbildungstendenz. Es erscheint möglich, 3 Phasen zu unterscheiden, nämlich eine Wachstumsphase,

eine stationäre Phase und eine Rückbildungsphase. Im folgenden soll aufgrund der vorliegenden Literatur dargestellt werden, inwieweit ein solcher dreiphasiger Ablauf des Krankheitsgeschehens beobachtet werden konnte, welche Zeitdauer den einzelnen Phasen zukommt und ob es von einem solchen typischen Verlauf auch abweichende atypische Verlaufsformen gibt.

Jonathan Hutchinson, der Erstbeschreibende, machte 1889 folgende Bemerkungen zum Verlauf: "Das Gewächs beginnt als undeutliche Papel und innerhalb weniger Monate erhebt es sich zur Höhe von $1/8$ inch oder mehr. Die Basis ist rund und normal, aber nicht immer gut begrenzt und entzündungsfrei. Am Ende weniger Monate beginnt das Zentrum einzusinken und eine große Kavität wird sichtbar. Zu allen Seiten ist die Substanz des Gewächses wenn auch nicht hart, so doch fest. Eine sehr bemerkenswerte Tatsache ist die, daß die Erkrankung nach der Excision nicht mehr zurückzugehen scheint. Ich habe die Drüsen niemals vergrößert vorgefunden, aber ich habe einige meiner Fälle nicht sehr lange beobachtet. In einem Fall weiß ich, daß der Patient nach Excision einige Jahre ohne lokale Rezidive oder Drüsenerkrankungen verblieb und in 2 oder 3 anderen, in denen ich die Patienten aus dem Blickfeld verlor, habe ich Grund anzunehmen (aber ohne Sicherheit), daß es ihnen gut ging. Ich habe in keinem Fall ein Wiederauftauchen auf oder in der Nähe des ursprünglichen Platzes gesehen. In einem Fall erschien ein gleiches Gewächs wie das erste auf der anderen Augenbraue. Das ist der einzige Fall in dem ein Patient zu mir kam mit einer Art der Rückbildung dieser Krankheit."

Grinspan und Abulafia nennen 3 Wachstumstypen von KA:

- 1) Warzentyp
- 2) molluscum sebaceum Typ
- 3) nodulär wuchernder Typ

Sie beschreiben eine Bildungs-, Reifungs- und spontan erfolgende Resolutionsphase. Das KA sei eine halbkugelige, leicht eingedellte Masse mit glatter Oberfläche und einem Keratinzapfen in der Mitte, dessen Entfernung eine Kraterbildung mit trochenem und unregelmäßigem Grund aufdecke.

Das typische Bild wird folgendermaßen beschrieben: molluscoides Aussehen, gesunde Haut um das Neugebilde, Fehlen einer Adenopathie, kraterförmiges Bild mit Abstoßung verhornter Massen, progressive, rasche Spontanregression.

Hamperl und Kalkoff sehen die Entwicklung des KA folgendermaßen. Auf unveränderter Haut erscheint ein stecknadelkopfgroßes, nicht schmerzhaftes Knötchen, das auffallend schnell wächst und durchschnittlich nach 8-12 Wochen seine maximale Größe von etwa 1, 0-1, 5 cm Durchmesser erreicht. In diesem Stadium bildet der Tumor eine feste, halbkugelige Erhabenheit. Bis auf das Zentrum ist sie mit makroskopisch unveränderter Haut bedeckt. Im Gipfelpunkt ist nach Entfernung einer festhaftenden Schuppe eine Vertiefung erkennbar, die von einer Hornmasse mit unregelmäßiger Oberfläche pfropfartig verschlossen wird. Von der 12. Woche kann mit spontaner Rückbildung gerechnet werden. Die Rückbildung kann mit einer Erweichung des Zentrums aber ohne Ulzerationen einhergehen, wobei das Stadium der unregelmäßigen Wallbildung durchlaufen wird. Einige Autoren unterließen bewußt die Behandlung, so daß die Neigung nicht nur zum Stationärwerden, sondern zur Rückbildung bis zur eingesunkenen meist kosmetisch unschönen Narbe außer Zweifel steht. Lymphdrüsenbeteiligung wurde nie beobachtet.

Einer der ersten Autoren, die das KA genau beschrieben, war Poth (1939) mit seiner "tumor-like keratosis". Poth machte folgende Beobachtungen: An einer umschriebenen Stelle dringen infolge einer Verdickung der Epidermis wuchernde und sich verzweigende Epithelzapfen tiefer in die Kutis ein, während sozusagen in ihrem Rücken Verhornung einsetzt. Diese Epithelzapfen und -stränge infiltrieren um die Kutis, nach allen Seiten hin, weniger in die Tiefe als seitlich, radiär etwa parallel zur Oberfläche umbiegend. Dadurch wird einerseits die ganze Bildung scheibenförmig über die Oberfläche der Haut herausgehoben. Da aber gleichzeitig auch die Verhornung immer weiter schreitet, muß andererseits ein zentraler, hornerfüllter Raum entstehen, der sich auch unter die normale Epidermis, entsprechend der seitlichen Ausbreitung der Wucherung, erstreckt und so zu einer Lippenbildung führt. Es

entsteht eine molluscumartige Einstülpung der Epidermis, von der aufsplittende Zapfen infiltrierend bis an die Grenze der Subkutis vordringen. Da die Epithelien bald zu wuchern beginnen, die Verhornung aber weiter geht, werden schließlich die neugebildeten Epithelzellen als Hornmassen abgestoßen und narbige Abheilung tritt ein. In dem Stadium des wuchernden Epithels, das meist zur Untersuchung gelangt, ist eine Verwechslung mit verhornendem Plattenepithelkarzinom sehr leicht möglich, wenn zu wenig Material zur Verfügung steht.

Beobachtungen von Venkei und Sugar, Lapière, Silberberg, Kopf und Baer, Pointon und Hellriegel, Macmillan, Peterkin und MacLean, MacCormac und Scarff und Radau zeigen, daß das typische KA fast immer den gleichen Verlaufsregeln unterliegt. Nach einem mehrwöchigen Wachstum wird die volle Ausdehnung in 1-2 Monaten erreicht. Es entsteht ein Knoten mit einer kraterförmigen von Hornmassen erfüllten Höhle, deren Inhalt leicht und ohne Blutungen entfernt werden kann. Die stationäre Periode dauert 1-2 Monate, gefolgt von spontaner Rückbildung während 6-8 Wochen, danach wird eine narbig atrophische, leichte Einbuchtung sichtbar. Es ist in Einzelfällen auch möglich, daß das KA nach Erreichen einer gewissen Größe von 10-15 mm Durchmesser oft jahrelang ohne Umfangsänderungen besteht. Im Stadium der vollen Entwicklung ist nach Lapière die Basis oft schmaler als der obere Teil, danach wird der Tumor weicher und niedriger, nach einiger Zeit bleibe nur noch ein Horngebilde übrig, das von atypischem Narbengewebe eingeschlossen sei. Die Narbe ist leicht eingedrückt, seltene Fälle ergaben einen großen, ulzerierenden Tumor.

Nach Cottini und Randazzo, Milewski und Chorzeliski durchläuft das KA eine Bildungs-, Reifungs- und spontane Rückbildungsphase. Während der Phase der höchsten Entwicklung imponiere die Krankheit als ein halbkugeliger, leicht eingedellter Knoten mit peripher glatter Oberfläche und einem Keratinzapfen in der Mitte, dessen Entfernung eine Kraterbildung mit trockenem und unregelmäßigem Grund aufdeckt. Die 3 Entwicklungsphasen kommen innerhalb weniger Monate zum Abschluß und an Stelle der Restläsion komme es,

sofern keine therapeutischen Maßnahmen ergriffen würden, zu einer atrophischen, etwas eingesunkenen Narbe. Die möglichen Rezidive und noch mehr die von Glazunov, Dupont, Lockwood und Baxter in ihren Fällen beobachtete bösartige Entartung veranlassen zu einer gewissen Zurückhaltung bezüglich der Annahme einer Spontanheilung.

In 2 Fällen von Mierzecki, Birecka und Woytón begann die spontane Rückbildung in der 7. und 8. Woche, in einem Fall in der 10. Woche. In 3 Fällen wurde eine verlängerte Dauer festgestellt: nach 14, 24 und 16 Wochen waren keine Rückbildungstendenzen wahrzunehmen. Bei den übrigen Kranken dauerten die Veränderungen etwa 3-6 Wochen an.

Natürlich finden sich in der Literatur auch Überlegungen über Ursache und Ablauf der Spontanregression. Bei 4 Fällen von Gomez-Orbaneja und Ledo Pozueta fielen Intrakutantests mit Tumorextrakten positiv aus, während in der Kontrollgruppe (Hautgesunde und an spinözellulärem Karzinom erkrankte Personen) nur negative Testreaktionen gefunden wurden. Die Verfasser nehmen daher an, daß die spontane Rückbildung des KA, als dessen Erreger ein Virus vermutet wird, auf einem immunbiologischen Vorgang beruht.

Nicolau untersuchte, ob sich bei Trägern von KA oder einer bösartigen Geschwulst die Anwesenheit entsprechender Tumorantikörper nachweisen läßt, die für die Rückbildung und Abstoßung und daher auch für ihre Heilung verantwortlich gemacht werden könnte. Intrakutantests mit dem Gesamtextrakt der Geschwulst erwiesen sich in allen Fällen als stark positiv. Hautreaktionen traten 7-8 Stunden nach Einführung des Reaktogens auf, die volle Ausbildung war erst nach 18-24 Stunden eingetreten. Im Augenblick ihrer maximalen Entwicklung erschien die Reaktion unter dem Bilde einer runden, erythemato-ödematösen Zone von 8-15 mm Breite, 6-8 cm Durchmesser in der Mitte kleine, leicht erhabene Knötchen von 8-15 mm Breite erschienen. Das Knötchen blieb 6-7 Tage, die erythemato-ödematöse Zone verschwand nach 24 Stunden (Reaktion von Tuberkulintyp).

Auf Grund der klinischen und histopathologischen, sowie der immunbiologischen Befunde nimmt Nicolau an, daß die Spontanheilung des KA immunologisch bedingt ist.

Für Belisario stehen andere Aspekte im Vordergrund. Seine Ansicht ist folgende: "Wie auch bei manchen anderen Krankheitszuständen der Haut können hier die Hornmassen zur Druckatrophie epithelialer Bezirke und damit zur Rückbildung des Tumors führen. Mehr als dieses atrophisierende Geschehen dürfte für die Rückbildung des KAs die stärkere Gefäßversorgung im Papillarenbereich sein. Für eine solche Deutung sprechen die immer wieder zu erhebenden Befunde, daß von der Tiefe her die hauptsächlich zellige Reaktion und Infiltration erfolgt, während dies in den seitlichen Teilen weniger der Fall ist und somit dort verstärkte Proliferationsneigung festzustellen ist. Diejenigen KA, welche relativ strenge follikuläre Zuordnung erkennen lassen, sind diejenigen, die noch am ehesten eine Bereitschaft zur Rückbildung aufweisen. Hier wird das wuchernde Epithel offenbar erdrückt oder erstickt, ehe es noch Gelegenheit zu atypischer Entwicklung hat."

Auf die Histologie geht Stevanovic ein. Er berichtet, daß unter der hyperkeratotischen Epidermis Geschwulstzapfen von stacheliger Differenzierung liegen. In der Kutis zeigte die Epithelwucherung kleine und große spinozellulär-karzinomartige Epithelverbände mit nur vereinzelt Mitosen, die zentrale Verhornung aufwiesen. Diese sind von einem entzündlichen Infiltrat umgeben. An einer Stelle besteht eine Verbindung zwischen einem hyperplastischen Follikel und der Tumormasse mit Hornperlen. Talgdrüsen sind in der Schnittserie nicht nachweisbar.

Beim Patientengut von Cramer und Weiss belief sich die Bestandsdauer der KA bis zum Aufsuchen des Arztes bei 72,8 % der Patienten auf 2-8 Wochen. Es konnte keine Beziehung zwischen Bestandsdauer und Größe der Läsionen festgestellt werden. Ein Vergleich von 198 Tumoren bewies, daß für die Größe die bei den einzelnen KA stark unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit entscheidend ist.

Auf der Höhe seines Wachstums zeige der Tumor das folgende histologische Bild: eine mächtige, unregelmäßige Akanthose oder eine zusammenhängende, epitheliale Hyperplasie umschließt den zentralen Hornkrater. Dieser ist an seinem Ostium beiderseitig von 2 Epithellippen begrenzt. Die Hornmas-

sen gehen meist kontinuierlich in das stratum corneum über. Die sich verzeigenden, zur Kutis hin gut begrenzten Epithelzapfen reichen nie über das Niveau der Schweißdrüsen in die Tiefe. Neben einzelnen verhornenden Zellen in den Epithelproliferationen treten Verhornungsherde auf, die nach Milewski und Chorzeliski die Tendenz zeigen, sich mit dem zentralen Hornpfropf zu vereinigen.

Ghadijally glaubt, daß folgende 3 Hauptfaktoren eine Rolle bei der Rückbildung dieser Läsion spielen:

- a) Keratinisierung der Epithelzellen
- b) Einwanderung von Infiltratzellen in die Epidermis
- c) Dermale Entzündungsreaktion (Epithelzellenzerstörung, Bildung eines Granulationsgewebes und Fibrose).

Die ursprüngliche Läsion ist gewöhnlich knospenförmig oder gewölbt und fleischfarben oder leicht gerötet. Zeitweise ist die Haut über die Läsion gezogen, so daß ein glänzendes, durchscheinendes Aussehen hat und feine Teleangiektasien können dicht unter der Oberfläche beobachtet werden. Vergrößerte Poren pilosebaceischer Follikel sind auch sichtbar.

Zuerst hat das Zentrum der Läsion ein undurchsichtiges, körniges Aussehen, aber wenn es wächst, wird bald ein zentraler Hornkrater sichtbar. Im Laufe der Zeit vergrößert sich der unregelmäßige Hornkrater auf Kosten des umgebenden weicheren Tumorgewebes, bis sich plötzlich die trockene Hornmasse ablöst und entweder vollständig oder teilweise verschwindet und eine schalen- und untertassenförmige Läsion zurückläßt, die an ein Geschwür erinnert, aber in Wirklichkeit von restlichem Tumorepithel umgeben ist und nicht näßt. Wirkliche Geschwürsbildung tritt manchmal auf, möglicherweise als Folge eines Traumas und/oder einer Infektion, die einem bösartigen nicht unähnlich ist. Geschwürsbildung der Läsion kann auch ein plaqueähnliches Gewächs mit einer glatten oder papillomatösen Oberfläche hervorbringen. Schließlich verschwindet die Läsion vollständig und hinterläßt eine stich- oder pockenartige Narbe.

Ghadijally unterscheidet 2 Arten von KA:

Typ 1, ausgehend von den oberflächlichen Teilen des Haarfollikels; ein derber, halbkugeliger Tumor mit einem Durchmesser von 0,8 cm, einer zentralen Delle mit kegelförmig vorspringender Hornmasse auf seniler Atrophie der Haut;

Typ 2, ausgehend von den tieferen Teilen des Haarfollikels oder Haarkeimes, besitzt einen Durchmesser von 15 mm, und feinlamellöse Abschuppung. Der Krater ist mit Hornmasse gefüllt und in der Mitte befindlich, Entzündungen sind nicht sichtbar an den Rändern. Ein kennzeichnendes Merkmal des KA ist die ausgeprägte Proliferationsneigung der Epidermis und das Auftreten der akantotischen bzw. sich verzweigenden Epithelzäpfchen.

Während der Rückbildung differenzieren sich die Tumorzellen aus und bilden viel Keratin, so daß der Tumor nun einen großen, zentralen Hornkrater zeigt und eine dünne, schalenartige Epithelzone. In der Regel bildet sich der Typ 2 rapide zurück und hinterläßt eine kleine Narbe.

Ghadially bietet jedoch noch eine weitere Unterscheidung des KA in 3 Typen an:

Typ I: knospenähnlich auf der Haut aufsitzend, kann gestielt werden

Typ II: kuppelförmig in tieferer Hautschicht als I, papilliformes Wachstum nicht so ausgeprägt wie bei I

Typ III: liegt tief in der Kutis, erhebt sich nur wenig über die Haut, besitzt einen kleinen Krater, kein papilliformer Prozeß, jedoch zystische Veränderungen mit Keratineinlagerungen.

Alle 3 Typen zeigen Tiefenwachstum, so daß in manchen Fällen ein gut differenziertes Plattenepithelkarzinom imitiert werden kann. Gemeinsam haben sie noch entzündliche Infiltrationen und Exsudation in die Haut. Die Rückbildung erfolge ohne Behandlung.

Peterkin, Macmillan und MacLean bemerken noch, daß das KA eine enorme Größe erreichen kann, wenn es nicht behandelt wird. So wurde ein Durchmesser von etwa 5 cm bei einzelnen Patienten festgestellt.

Es gibt Berichte von Lymphadenitis in Zusammenhang mit diesen Läsionen, was auf gleichzeitige Entzündung zurückzuführen ist (Helsham und Buchanan), aber in keinem Fall wurden invasive Tendenzen festgestellt.

Lapière berichtet über 6 atypische Krankheitsfälle unter 200 KA innerhalb von 15 Jahren.

Patient 1) Entwicklung eines Stachelzellkarzinoms nach zwei Elektrokoagulationen, einer Röntgenbestrahlung und zweimaliger Exstirpation.

Patient 2): Während 6monatiger Entwicklung entstand das Bild eines undifferenzierten Stachelzellkarzinoms ohne Verhornung. Danach trat plötzliche Verhornung auf und Spontanheilung.

Patienten 3-6) Anfängliche typische KA, jedoch schmerzhaft mit gerötetem kongestivem Hof. Nekrotische Zentren, die sich mit dem Wachstum des Tumors ausdehnten. 3 mal Entwicklung eines Stachelzellkarzinoms, einmal Einbruch in einen Lymphknoten.

Verlaufsdauer:

Aus den Angaben der Literatur ist ersichtlich, daß sich im Krankheitsverlauf 3 Phasen unterscheiden lassen, und zwar a) eine Wachstumsphase, b) eine stationäre Phase und c) eine Rückbildungsphase. Die Zeiträume der einzelnen Phasen werden von den verschiedenen Autoren wie folgt angegeben:

I) Wachstum und Erreichen der maximalen Größe:

10 Wochen	Venkei und Sugar Lapière Silberberg, Kopf und Baer Pointon und Hellriegel Peterkin, Macmillan und MacLean MacCormac und Scarff
8-12 Wochen	Hamperl und Kalkoff
4-8 Wochen	Venkei und Sugar Silberberg, Kopf und Baer Pointon und Hellriegel Peterkin, Macmillan und MacLean MacCormac und Scarff
3-12 Wochen	Radau

2) Zeit bis zum Aufsuchen des Arztes:

2-8 Wochen bei 72,8 % der Patienten von Cramer und Weiss

3) Dauer der stationären Phase:

1-2 Monate

Venkei und Sugar

Lapière

Silberberg, Kopf und Baer

Pointon und Hellriegel

Peterkin, Macmillan und MacLean

MacCormac und Scarff

Radau

4) Rückbildungsdauer:

6-8 Wochen

Venkei und Sugar

Lapière

Silberberg, Kopf und Baer

Pointon und Hellriegel

Peterkin, Macmillan und MacLean

MacCormac und Scarff

7-10 Wochen

Mierzecki, Birecka und Woytön

2-6 Monate

Hamperl und Kalkoff

1-6 Monate

Radau

5) Verlaufsdauer (insgesamt):

9 Monate bis 1 Jahr

Venkei und Sugar

3 Jahre und mehr

Silberberg, Kopf und Baer

Pointon und Hellriegel

Peterkin, Macmillan und MacLean

MacCormac und Scarff

3-6 Wochen

Mierzecki, Birecka und Woytön

2-12 Wochen

Radau

8	Wochen bis wenige Monate im Durchschnitt	Venkei und Sugar
2-8	Wochen bei 41 KA	Venkei und Sugar
3-12	Monate bei 4 KA	Venkei und Sugar
1 1/2	Jahre bei 1 KA	Venkei und Sugar
3	Jahre bei 5 KA	Venkei und Sugar
5	Jahre bei 2 KA	Venkei und Sugar
20	Jahre bei 2 KA	Venkei und Sugar

Der Verlauf des KA unterteilt sich, wie obige Zusammenstellung zeigt, in eine Wachstumsphase, die mit etwa 10 Wochen angegeben wird. Das Erreichen der maximalen Größe schwankt zwischen einem und drei Monaten. Darauf folgt eine stationäre Periode von einem bis zwei Monaten, in Ausnahmefällen verblieb die Läsion sogar über Jahre hinweg in diesem Stadium, ohne Größenveränderung zu zeigen. Der Tumor erscheint als eine feste Erhabenheit von halbkugelförmiger Form, die in ihrem Zentrum einen Hornpfropf aufweist. Entfernt man diesen, so wird eine Vertiefung erkennbar, die kraterförmig verläuft. Die Rückbildungsdauer erstreckt sich über einige Monate, kann aber auch kürzer sein. Im Durchschnitt ist mit einigen Wochen zu rechnen. Die Zeitangaben über die gesamte Verlaufsdauer der Erkrankung belaufen sich von 2 Wochen bis zu 20 Jahren. Diese Zeitspanne ist ungewöhnlich groß. Im allgemeinen jedoch kann eine Dauer von ca. 1/2 Jahr als gültiger Zeitwert angesehen werden. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Bestandsdauer festgestellt werden derart, daß langsames Wachstum größere Bestandsdauer bedeutet.

Eigene Untersuchungen

In diesem Teil werden die Untersuchungsergebnisse von Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München mit der Diagnose eines KA dargestellt und diskutiert.

I) Ziel der Untersuchungen

In den letzten Jahren wurde viel über das KA publiziert. Viele Autoren beschäftigten sich mit dieser Krankheit, vor allem mit der Ätiologie, die trotz der zahlreich aufgeführten Einzelfaktoren immer noch nicht geklärt ist. Ebenso wichtig erscheinen den Verfassern Therapie und Differentialdiagnose, wobei letztere häufig Schwierigkeiten bereitete und große Gefahren der Fehldiagnosen in sich birgt.

Praktisch alle vorhandenen Statistiken über KA sind mit Unsicherheitsfaktoren belastet, da dabei zu wenig berücksichtigt wird, daß das einzige sichere diagnostische Kriterium für KA die Spontanrückbildung darstellt. Die in der Literatur niedergelegten Befunde (u. a. Ultrastruktur, Histologie, Enzymbiochemie, Immunologie, klinische Parameter) wurden vielfach an Keratoakanthomverdächtigen Tumoren erhoben, die dann durch Excision oder andere Maßnahmen beseitigt wurden.

Das eigene Kollektiv wurde mit einer speziellen Methodik untersucht, die es gestattet, die Spontanrückbildung zu berücksichtigen. Über die ersten klinischen Daten bei diesen Patienten, bei denen die Diagnose "Keratoakanthom" angenommen werden kann, soll im folgenden berichtet werden.

II) Methodik der Arbeit

In den Jahren 1970 und 1971 wurden 28 Patienten mit den klinischen Symptomen eines KA genau untersucht. Die jeweiligen Anamnesen und Befunderhebungen wurden anhand von Fragebögen standardisiert erfaßt. Von jedem KA-

verdächtigen Tumor wurde eine Teilbiopsie durchgeführt, histologisch befundet und das weitere Verhalten des Resttumors verfolgt. Weiterhin wurden Fotokontrolle, und nach der spontanen Rückbildung der Resttumoren mehrmalige Narbenkontrollen durchgeführt. Der Verlauf eines jeden Tumors wurde auf diese Weise kontinuierlich verfolgt.

1973 wurde eine weitere Nachuntersuchung durchgeführt. Erfasst wurde der klinische Befund des Herdes, die klinische Symptomatik mit eventuellem Wiederauftreten, Behandlung des Tumors, dem Aussehen der Narbe und internen Erkrankungen.

III) Ergebnisse

Das Untersuchungskollektiv von 28 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose KA mußte aufgrund von Histologie und Verlaufsbeobachtung aufgeteilt werden in eine Gruppe gesicherter Keratoakanthome (21 Patienten) und eine zweite Gruppe von 7 Patienten, bei denen zwar das klinische Bild eines KA bestand, aber aufgrund histologischer Untersuchung, nicht erfolgreicher Spontanheilung und in 4 Fällen von späterem invasivem, infiltrativem und destruierendem Wachstum des Tumors die Diagnose KA revidiert werden mußte.

1) Ätiologie und Dispositionsfaktoren

a) Alter der Patienten

1 Patient war	17 Jahre alt
3 Patienten waren	50-60 Jahre alt
16 Patienten waren	60-70 Jahre alt
1 Patient war	82 Jahre alt

Der jüngste Patient hatte somit das Alter von 17, der älteste von 82 Jahren. Es ergibt sich eine eindeutige Häufung der Fälle jenseits des 5. Lebensjahrzehnts und da besonders zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr. 16 von 21 Fällen bedeutet, daß sich etwa 75 % der Erkrankten in dieser Altersgruppe befindet.

b) Geschlechtsverteilung

Männer 14

Frauen 7

Das Verhältnis des KA-Befalls bei Männern zu dem bei Frauen betrug also 2:1.

c) Berufe und besondere Hautbelastungen

Berufe: Lagerist, Hausfrauen, Rentner, Gärtner, Elektrotechniker, Bauingenieur, Pförtner, Maschinenarbeiter, Rechtsanwalt, Kfz-Mechaniker, Lagermeister, Schlosser und Werkmeister.

Hautbelastungen: Ein Patient gab Verletzungen und Blasen nach Düngekalkstreuen an, ein Patient wurde medial des entstandenen KA zwei Jahre zuvor wegen eines Hauttumors bestrahlt.

d) Hautzustand im Entstehungsgebiet

Bei 15 von 21 Patienten trat die Läsion auf gesunder Haut auf, bei 2 Erkrankten war es fraglich, 4 Patienten gaben Vorveränderungen im Bereich des entstandenen KA an. Die Veränderungen waren: eine gewöhnliche Warze, beginnende seborrhoische Warzen, Blasen und Verletzungen nach Streuen von Düngekalk, eine banale Verletzung, eine kleine Talgretentionszyste, Hautverän-

derungen durch Tumorbestrahlung, Rötung im Bereich des späteren KA, "Ausschlag" und "Pickel".

e) Gleichzeitig bestehende Dermatosen

Gleichzeitig bestehende Dermatosen wurden bei 14 von 21 Patienten gefunden: 4 spinozelluläre Karzinome, 3 Basaliome, 2 aktinische Keratosen, ferner Tinea pedum, Unterschenkelektzem, seborrhoische Warzen (2), seborrhoisches Kopfektzem, Lentigo senilis, Hydrokystome beider Unterlider, rezidivierende Ekzeme an den Händen, 2 Röntgenoderme, Morbus Dubreuilh, eruptive Angiome, Naevi naevocellulares, senile Keratosen, Onychomykose, Xanthom, Trichomykosis palmellina, massive Teleangiektasien.

Wie diese Aufstellung zeigt, bestehen bei den meisten von KA befallenen Personen gleichzeitig weitere Hauterkrankungen.

f) Gleichzeitig bestehende innere Erkrankungen

Interne Erkrankungen der Patienten wurden in 12 von 21 Fällen angegeben. Herzbeschwerden mit Atemnot, Hypertonus, Herz- und Kreislaufschwäche, pectanginöse Beschwerden und Kreislauf labilität waren die meistgenannten. Außerdem wurden festgestellt chronische Bronchitis, Struma, Arthrose im Kniegelenk, Nierensteine, Fettleber, Gallensteine, Gastritis, Lebererkrankung.

g) Jahreszeitliche Abhängigkeit des Auftretens von KA

Das Auftreten der KA verteilte sich auf alle Monate, in den Wintermonaten November und Dezember trat jedoch eine Häufung auf: im November waren es 5 und im Dezember 2 Patienten, die das Erscheinen von KA bemerkten. Ein An-

stieg war nochmals im Juni mit 3 Patienten zu verzeichnen. Im März, Mai und September entstanden die Läsionen bei jeweils 2 Patienten, wohingegen der Oktober frei war. In den anderen Monaten herrschte eine gleichmäßige Verteilung von jeweils einem Patienten.

2) Klinisches Bild

a) Erscheinungsbild der Tumoren

1.) Größe:

Der kleinste Durchmesser der Läsionen betrug 0,53 cm. der größte Durchmesser 2,1 cm, als Durchschnittsgröße ergaben sich ca. 0,8 cm.

2.) Form:

Die Form wurde in der Regel wie folgt beschrieben: Scharf begrenzter, kalottenartig aufsitzender Tumor mit zentraler Hyperkeratose, gut verschieblich.

3.) Farbe:

Die am häufigsten genannten Farbtöne sind: rötlich, oft ins bräunliche übergehend, von feinen multiplen Teleangiektasien überzogen. Weiter werden genannt rosa, livid rot, graubraun, hellbraun, lila-braun und braunrot.

4.) Zahl:

Bei 20 Patienten lag ein solitäres KA vor; bei 1 Patienten lagen multiple KA vor.

b) Lokalisation

Der bevorzugte Ort des Auftretens von KA bei den hier erfaßten Patienten war die Nase, und zwar dreimal der Nasenrücken, zweimal der Nasenflügel und einmal das Nasenloch. Darauf folgten in der Häufigkeit: Unterarm 4mal, Ohr 2mal, Wange 2mal, Stirn 2mal, Augenbraue 1mal, Unterlippe 1mal, Kinn 1mal, Handrücken 1mal, Oberarm 1mal, Pectoralisbereich 1mal, Mamille 1mal.

Schleimhautbefall wurde nie beobachtet, das beobachtete KA der Unterlippe befand sich auf der Übergangsschleimhaut.

c) Beschwerden

13 von 21 Patienten berichteten von Beschwerden, die die Läsionen verursachten. Es traten am meisten auf Druckschmerz, Juckreiz und ziehender Schmerz. Weiter wurden angegeben ein leichtes Stechen, leichtes Brennen und diffuser Schmerz.

d) Differentialdiagnose

Das diesem Teil der Arbeit zu Grunde gelegte Patientengut umfaßte 28 Kranke. Bei diesen Patienten entsprach das klinische Bild in jedem Falle dem eines KA. Bei 7 von 28 mußte die Diagnose jedoch revidiert werden entweder auf Grund der histologischen Befunde oder auf Grund des weiteren Verlaufs der Krankheit. In einem Fall ergab sich ein spinozelluläres Plattenepithelkarzinom Broders Grad I.

In 2 Fällen ergab sich ein spinozelluläres Plattenepithelkarzinom Broders Grad II.

In einem weiteren Fall wurde ein initiales spinozelluläres Plattenepithelkarzinom festgestellt.

In einem anderen Fall wurde die Diagnose KA gestellt, es handelte sich jedoch um verruca vulgaris.

Besondere Schwierigkeiten bereitete die Diagnose in 2 Krankheitsfällen, in denen histologisch nicht mit letzter Sicherheit ein reifes spinozelluläres Karzinom ausgeschlossen werden konnte.

e) Therapie

In 17 von 21 Fällen wurde als Mittel der Wahl eine scheibenförmige Probeexcision durchgeführt beziehungsweise bei kleineren Herden eine Halbexcision. Bei einer Läsion war eine Totalexcision indiziert, bei einem bereits halbexcidierten KA wurde nach Auftreten von Schmerzen ebenfalls eine Totalexcision nötig.

Weitere Therapiemaßnahmen waren Röntgenbestrahlung und Entfernung des Hornpfropfes mit dem scharfen Löffel, sowie elektrokaustische Behandlung. Ein KA wurde mit der elektrischen Schlinge entfernt, es stellte sich jedoch ein Rezidiv ein und so wurde als weitere therapeutische Maßnahme Halbexcision angeschlossen.

3) Verlauf

a) Bestandsdauer bis zur Behandlung

Bis zum Aufsuchen des Arztes belief sich die Bestandsdauer der Läsionen auf einige Wochen bis zu mehreren Monaten.

2 Patienten kamen nach 3 Wochen

6 Patienten kamen nach 4 Wochen

1 Patient kam nach 4-6 Wochen

1 Patient kam nach 5 Wochen

5 Patienten kamen nach 6 Wochen

3 Patienten kamen nach 8 Wochen

1 Patient kam nach 10 Wochen

1 Patient kam nach 3 1/2 Monaten

1 Patient kam nach 6 Monaten

Im Durchschnitt bestanden die Läsionen bis zur ärztlichen Konsultation also etwa 4 - 8 Wochen.

b) Abheilung

In 19 der 21 Fälle konnte die spontane Rückbildung der Läsion beobachtet werden. In einem histologisch zweifelhaften Fall trat nach elektrokaustischer Behandlung Wiederwachstum des Tumors ein, der dann durch Teilexcision entfernt wurde und abheilte.

Ein klinisch und histologisch gesichertes KA rezidierte nach Entfernung mit der elektrischen Schlinge und mußte einer Halbexcision unterworfen werden. Die Heilung erfolgte daraufhin komplikationslos.

Bei einem Patienten mit zwei KA zeigte das eine KA ohne Eingriff spontane Rückbildung, nachdem das andere partiell excidiert worden war.

c) Gesamtdauer bis zur Abheilung

Die Gesamtdauer bis zur Abheilung der Läsion umfaßte eine Zeitspanne von 6 Wochen bis zu 13 Monaten, sie lag in der Regel zwischen 2 und 5 Monaten.

d) Narbenbildung

Sowohl die spontane Rückbildung als auch der chirurgische Eingriff hinterließen eine Narbe, wobei sich nach Angaben der Literatur das kosmetische Ergebnis

nach dem chirurgischen Eingriff wesentlich günstiger darstellte als nach der Spontanregression.

Die erworbenen eigenen Befunde nach Probebiopsie bzw. Halbexcision und anschließender Spontanregression des Resttumors ergaben ebenfalls eine durchaus befriedigende Narbenbildung mit meist strichförmigen, partiell noch gering infiltrierten Narben.

e) Ergebnisse der Nachkontrolle 1973

Zur Nachuntersuchung 1973 fanden sich 17 von 21 Patienten ein. Das Schergewicht wurde auf folgende Punkte gelegt:

- 1) Narbenkontrolle
- 2) Rezidive
- 3) Andere Hauterkrankungen
- 4) Innere Erkrankungen

1) Narbenkontrolle

Die Untersuchungen ergaben das Bild einer 1/2-3 cm langen, in jedem Fall reizlosen Narbe, die sich entweder weiß oder hautfarben darstellte. Sie erschien rhomben-, stern-, oder rautenförmig, dreieckig, schmal, gebogen, war in 4 Fällen unternivelliert und linsen-, hirsekorn- oder reiskorn groß. Nur in einem Fall war die Narbe glatt und scharf begrenzt. Entzündliche Infiltrationen oder Randsäume wurden nicht gefunden.

2) Rezidive

In 2 von 17 Fällen trat erneutes Wachstum des Tumors nach etwa 3-4 Wochen auf.

3) Andere Hauterkrankungen

Bei allen 17 Patienten wurden weitere krankhafte Hautveränderungen festgestellt, wobei es sich vorwiegend um Zeichen chronischer Lichtschädigung (Elastose, Keratose), Talgdrüsenhyperplasie, seborrhoische Warzen, Naevuspigmentierungen (Lentigo senilis) und eruptive Angiome handelte.

4) Innere Erkrankungen

Dabei handelt es sich um innere Erkrankungen, die in der Zwischenzeit aufgetreten waren und auch teilweise schon vor der KA-Behandlung bestanden. In 9 von 17 Fällen wurden sie angegeben, und zwar ein Prostatakarzinom, Gastritis mit Harnsäureerhöhung, leichter Diabetes (mit Diät eingestellt), Arthrose im linken Knie, Struma, Magenbrennen, Magenresektion nach Ulcera, Gallenblasenentzündung und Gallensteine, wiederkehrende Gallenkoliken und Gelbsucht wie auch initialer grauer Star.

IV) Diskussion

Ziel der hier dargestellten eigenen Untersuchungen war es, an einem Kollektiv von Patienten mit der gesicherten Diagnose "Keratoakanthom" (gesichert durch die beobachtete Spontanregression) Befunde zu erheben, die jetzt mit Sicherheit dem Krankheitsbild "Keratoakanthom" zugeordnet werden können. Dabei soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden auf histologische und biochemische Kriterien. Natürlich gestattet die noch geringe Zahl von Patienten nur orientierende Angaben.

Einleitend ist zu bemerken, daß die Untersuchungsbefunde in den wesentlichsten Punkten nicht von den Angaben im Schrifttum abweichen, sondern vielmehr eine Bestätigung derselben darstellen.

Beginnend mit Alter und Geschlechtsverteilung konnte, wie in der Literatur, festgestellt werden, daß keine Alters- und Geschlechtsgruppe ausgenommen ist vom KA-Befall, wenn auch an unserer Klinik doppelt so viele Männer mit KA als Frauen behandelt wurden. Hinsichtlich des Alters ergab sich eine eindeutige Häufung jenseits der 50 Jahre und dabei besonders zwischen dem 6. und dem 7. Lebensjahrzehnt. Über die Hälfte der Erkrankten befanden sich in dieser Altersstufe, was den Schluß zuläßt, daß das solitäre KA (bei unseren Fällen handelte es sich vorwiegend um solche mit einer einzelnen Läsion), bevorzugt im höheren Lebensalter auftritt, in dem die Haut durch mannigfache Faktoren exogener und endogener Art prädestiniert scheint für die Bildung von Dermatosen. Dies wurde an dem gleichzeitigen Bestehen zahlreicher anderer Hauterkrankungen deutlich. Wenn auch bei 15 von 21 Patienten die Läsionen auf gesunder Haut auftraten, so wurden doch bei 14 von 21 zum Zeitpunkt des Auftretens von KA gleichzeitig bestehende Dermatosen jeglicher Art gefunden, vom spinozellulären Karzinom bis zur filiformen Warze. Noch augenscheinlicher trat diese Tatsache bei der Nachuntersuchung 1973 hervor, wo festgestellt werden mußte, daß kein einziger Patient frei war von Hauterkrankungen anderer Art. Der größte Teil dieser Dermatosen sowie der KA trat an lichtexponierten Stellen auf, die auch häufigen Traumen ausgesetzt sein können, was in Einklang steht mit den als möglich erkannten, KA auslösenden Faktoren, die in der Literatur angesprochen werden. Dieser Ansicht schließe ich mich an, denn die Berufe, die unsere Patienten hatten, waren bis auf einen, alle handwerklicher Art. Es konnte zwar bei dem verhältnismäßig geringen Patientengut keine enge Beziehung zu Chemikalien wie Teer, Pech und deren Abkömmlingen hergestellt werden, jedoch bin ich der Meinung, daß diese Möglichkeit der Krankheitsursache nicht außer acht gelassen werden sollte.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß gerade Maschinenschlosser, Maschinenarbeiter, Kfz-Mechaniker, Werkmeister, Bauingenieure, Gärtner und Hausfrauen mit diesen Stoffen oder chemisch ähnlichen in Berührung kommen. Immerhin 6 von 21 Patienten hatten die Läsionen an den Extremitäten wie Unterarmen (4), Oberarm (1), und Handrücken (1). Mir scheinen jedoch nach

Prüfung unserer Ergebnisse Strahleneinwirkung und Traumen die wichtigeren Ursachen für die Bildung von KA zu sein. Nase (6), Ohr (2), Wangen (2) und Stirn (2) waren am häufigsten betroffen, jene Punkte, die der Sonneneinstrahlung am stärksten ausgesetzt sind und auch jene Stellen, die z.B. durch Ausdrücken von Komedonen, Kratzen oder Rasieren häufig traumatisiert werden. Zusätzlich zu diesen Provokationsfaktoren scheint jedoch eine allgemeine Disposition für die Entstehung von Dermatosen vorhanden zu sein, die sich in gleichzeitigem Auftreten zahlreicher anderer Hauterkrankungen äußert. Das Entstehen von KA kann nicht in Zusammenhang gebracht werden mit inneren Erkrankungen, obwohl zur Zeit des Auftretens von KA 12 von 21 und bei der Nachkontrolle 9 von 17 Patienten innere Erkrankungen angaben, wobei Herz- und Kreislaufbeschwerden den größten Anteil ausmachten, gefolgt von Erkrankungen der Galle, der Leber und des Magens.

Die Möglichkeit des Ursprungs des KA aus dem Follikelapparat des Haares soll hier nicht diskutiert werden. Die Ergebnisse bezüglich der jahreszeitlichen Abhängigkeit von KA stehen im Gegensatz zu denen von Cramer und Weiss, Beard et al., Körbler und Miescher, die eine eindeutige Häufung in den Vorfrühlings- und Frühlingsmonaten März und April feststellten. Bei unseren Patienten fand sich ein Manifestationsgipfel im November und ein weiterer im Juni.

Das klinische Bild der Tumoren zeigte sich in Größe, Form und Farbe, in seiner gesamten Erscheinung wie in der Literatur beschrieben. Es wurden keine wesentlich abweichenden Befunde erhoben. Im Gegensatz zum Schrifttum, wo nur spärlich von Beschwerden berichtet wird, gaben bei unserem Krankengut jedoch 13 von 21 Patienten Beschwerden an, die die Läsionen verursachten. Trotzdem dauerte es bis zum Aufsuchen des Arztes oft erstaunlich lange (von 3 Wochen bis zu 6 Monaten), im Durchschnitt bestanden die KA bereits 4-8 Wochen. Dann zeigten sie das klinische Bild eines KA in seiner klassischen Form auf dem Höhepunkt seines Wachstums. Trotzdem betone ich hier, daß auch aus diesem so charakteristischen Aussehen in keinem Fall sofort Rückschlüsse auf Diagnose und Art der Behandlung gezogen werden dürfen. Ohne sorgfältige histologische Stützung der Diagnose "Kera-

toakanthom" sollten keine therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden. Zu leicht können Irrtümer auftreten und eine Heilung ist u. U. nur unter schweren kosmetischen Opfern zu erzielen. Bei unserem Krankengut entsprach bei 28 Patienten das klinische Bild in jedem Fall dem eines KA. Bei 7 von 28 konnte diese Diagnose jedoch nicht aufrechterhalten werden, entweder aufgrund der Histologie oder des weiteren Verlaufes der Krankheit. In 4 Fällen ergab sich ein sicheres spinozelluläres Karzinom Broders Grad I-II. Besondere Schwierigkeiten bereitete die Diagnose in 2 Krankheitsfällen, bei denen histologisch nicht mit letzter Sicherheit ein Stachelzellkarzinom ausgeschlossen werden konnte. Diese Ergebnisse machen deutlich, wie groß die Gefahr ist, die eine alleinige Diagnosestellung auf Grund des klinischen Bildes in sich birgt. Der Anteil der Fehldiagnosen auch bei klinisch eindeutiger Diagnose ist relativ hoch, er soll den Leser nochmals auf die Verantwortung bei der Stellung der Diagnose "Keratoakanthom" hinweisen. Die starke Ähnlichkeit zwischen dem KA und einem hochdifferenzierten spinozellulären Epitheliom verlangt eine äußerst sorgfältige Untersuchung und gewissenhafte Anwendung aller diagnostischen Möglichkeiten. Ist ein KA vorhanden, so ist die Therapie auf chemischem Wege, durch Bestrahlungen oder mit chirurgischen Maßnahmen möglich. Bei unserem Krankengut wurden fast alle Fälle chirurgisch behandelt (Teilexcision). Ein mit der elektrischen Schlinge entferntes KA rezidierte und wurde ebenfalls durch Excision entfernt, bei einem bereits halbexcidierten KA traten Schmerzen auf und so wurde Totalexcision nötig. Kein Fall zeigte nach der chirurgischen Therapie irgendwelche Anzeichen von Wiederwachsen.

Ich bin der Ansicht, daß die Probeexcision einen Regressionsreiz setzte, der zu einer Rückbildung der Tumoren führte. Damit stehe ich im Gegensatz zur Meinung von Cramer und Weiss, Cohen, Plaschkes, Pevzner und Loewenthal, die eine Probeexcision für kontraindiziert halten, weil dadurch ein starkes Tumorstadium angeregt werden könne.

Ein wesentliches Merkmal des von uns untersuchten Krankengutes war, daß hier versucht wurde, die Spontanregression der Keratoakanthome zu erfassen

und als diagnostisches Kriterium zu werten. Im Interesse des Patienten mußte allerdings eine vorangehende histologische Untersuchung erfolgen, um nach Möglichkeit spinozelluläre Karzinome auf diese Weise ausschalten zu können. Dies bedeutete, daß ein gewisser Eingriff in Form einer scheibenförmigen Probeexcision oder einer Halbexcision erforderlich wurde und lediglich die Spontanregression des Resttumors zu verfolgen war. Wir hatten allerdings den Eindruck, daß gegenüber den Angaben der Literatur der Heilungsprozeß durch den erfolgten Eingriff wesentlich beschleunigt wurde, und die Rückbildungsdauer sich entsprechend verkürzte. Die Angaben über die Verlaufs-dauer im Schrifttum erstrecken sich auf eine durchschnittliche Zeit von 9-12 Monaten, während die Gesamtdauer der Erkrankung bei unseren Patienten lediglich 2-5 Monate betrug. Bereits 3-4 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff war der Heilungsprozeß in den meisten Fällen ganz oder fast abgeschlossen. Auch hier werden in der Literatur längere Zeiten angegeben. Allerdings wird man als generelles Vorgehen empfehlen, daß nicht wie in der vorliegenden Untersuchung nach erfolgter Biopsie die Spontanheilung abgewartet wird, sondern doch entweder eine primäre Excision mit anschließender histologischer Untersuchung oder aber eine Excision nach vorangegangener Probebiopsie durchgeführt wird. Dabei geht es nicht nur darum, den Patienten von den anscheinend doch häufigeren Beschwerden zu befreien. Vielmehr ist es psychologisch nur schwer zu vertreten, die nach Sicherung der Diagnose sehr wahrscheinliche Spontanregression abzuwarten, zumal ein Restrisiko hinsichtlich der Übersehung eines spinozellulären Karzinoms nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Soweit aufgrund der vorliegenden Untersuchung beurteilbar, scheint ein chirurgisches Vorgehen günstiger zu sein als Kürettage oder elektrochirurgische Maßnahmen.

V) Zusammenfassung

In einem ersten Teil wird die vorliegende Literatur zum Thema "Keratoakanthom" ausgewertet. Beginnend mit der Erstbeschreibung im Jahre 1889 werden dabei insbesondere die Arbeiten herangezogen, in denen sich quantitative Angaben finden bzw. ein größeres Krankengut untersucht worden ist. Im einzelnen wird dabei Stellung genommen zur Frage der Ätiologie des Keratoakanthoms, des klinischen Bildes, seiner Differentialdiagnose und der Therapie. Bezüglich der Ätiologie wird deutlich, daß bei wahrscheinlich gegebener Disposition eine Vielzahl exogener Faktoren, vorwiegend physikalischer und chemischer Natur, zur Auslösung des Krankheitsbildes führen kann.

Einheitlicher sind die Literaturangaben über das klinische Bild dieses gutartigen Hauttumors, der vor allem durch das Merkmal der Spontanregression gekennzeichnet ist. Hierdurch unterscheidet er sich grundlegend von dem differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden spinozellulären Karzinom, von dem er klinisch und histologisch nicht immer sicher abgrenzbar ist. Bezüglich der möglichen Therapie wurden in der Vergangenheit vorwiegend drei Wege beschritten, nämlich die chirurgische Therapie, die Strahlenbehandlung und eine Lokaltherapie mit antiproliferativ wirksamen Substanzen.

In einem zweiten Teil werden einige klinische Daten von eigenen Patienten mit Keratoakanthom dargestellt. Die Zusammenstellung dieses eigenen Untersuchungskollektivs ging von der Überlegung aus, daß ein wesentliches Merkmal des Keratoakanthoms seine nach einer gewissen Bestandsdauer einsetzende Spontanregression ist. Unter der Annahme, daß nur bei Vorliegen dieses Kriteriums von der sicheren Diagnose eines Keratoakanthoms ausgegangen werden kann, wurde bei Patienten mit dem klinischen Bild eines Keratoakanthoms eine Probebiopsie durchgeführt, um das Vorliegen eines spinozellulären Karzinoms nach Möglichkeit auszuschließen und dann der weitere Verlauf bis zur Spontanregression beobachtet. Diese trat bei 21 von 28 entsprechenden Patienten ein, so daß hier das Vorliegen eines Keratoakanthoms als sicher angenommen werden konnte. Von diesen Patienten werden erste klinische Daten und Verlaufsbeobachtungen mitgeteilt.

Literaturverzeichnis

- Alessandrini, A.: Anthol. med. santoriana, 82, 24-40 (1967)
- Allington, H.V.: Arch. Derm., 72, 391-393 (1955)
- Baer R. und A.W. Kopf: Year Book of Derm., Year Book Med. Publ. S. 25
(1962-1963)
- Baran, L.M.: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 64, 96 (1958)
- Baran, L.M.: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 65, 579 (1958)
- Basset A. und E. Grosshans und J. Malleville: Bull. Soc. Franc. Derm.
Syph. 77, 116-117 (1970)
- Baumann A. und B. Lennox: Schweiz. Zeitschrift Path. Bact. 17, 326 (1954)
- Beare, M.J.: Brit. J. Derm. 64, 424 (1952)
- Beare, M.J.: Brit. J. Surg. 41, 167 (1953)
- Beare, M.J.: Lancet I, 103-104 (1953)
- Beare, M.J.: Lancet I, 182-183 (1955)
- Belisario, J.C.: Austr. Journ. of Derm. 8, 65-72 (1965)
- Belisario, J.C.: Actas 6 Congr. ib-lat-am-Derm, 349-355 (1970)
- Belisario, J.C.: Arch. Derm. 92, 293-303 (1965)
- Bellamy, E.D., H.J. Allen und N.L. Hart: Arch. Ophthalm. 70, 512-514 (1963)
- Bierwolf, D. und T. Thormann: Derm. Wschr. 151, 967 (1965)
- Binazzi, M.: Rass. Derm. Sif. 17, 10 (1964)
- Binazzi, M. und A.F. Finzi: Minerva Derm. 35, 1 (1960)
- Binazzi, M. und A.F. Finzi: Minerva Derm. 35, 98 (1960)
- Braun-Falco, O.: Derm. Wschr. 134, 1341-1349 (1956)
- Braun-Falco, O. und Lukacz: Dermatologische Roentgentherapie Juni 1973
Springer Verlag

- Brett, R. und O. Braun-Falco: Arch. klin. exp. Derm. 200, 515-519 (1955)
- Brothers, W.S. und W.R. Nickel: Arch. Derm. 81, 369 (1960)
- Bruner, J. M.: Plast. & reconstr. Surg. 31, 281 (1963)
- Bülow, M. V. und G. Klingmüller: Arch. Derm. Forsch. 241, 292-304 (1971)
- Burge, K. M. und R. K. Winkelmann: Arch. Derm. 100, 306-311 (1969)
- Burket, J. M. und R. M. Caplan: Arch. Derm. Chicago 90, 7-11 (1964)
- Burman, S. O., Buchwalter J. A. und J. R. Carter: Surg. Gynec. Obstet. 102, 574-588 (1956)
- Calnan, C. D. und B. Russel: Congr. Proc. 10 Intern. Congr. of Derm. London 1952
- Calnan, C. D. und H. Haber: J. Path. Bact. 69, 61-68 (1962)
- Charteris, A. A.: Amer. J. Roentgendiagnostik 65, 459-464 (1951)
- Church, R. E.: Lancet I, 460 (1955)
- Clendenning, W. E. und R. Auerbach: Acta Dermatovener 43, 68-75 (1963)
- Cohen, N., Y. Plaschkes, S. Pevzner und M. Loewenthal: Plast. & reconstr. Surg. 49, 138-142 (1972)
- Cottini, G. B. und S. D. Randazzo: Derm. Wschr. 147, 60-64 (1963)
- Cramer, H. J. und H. Weiss: Derm. Wschr. 151, 449-459 (1965)
- Currie, A. R., J. F. Smith und J. Ferguson: J. of Path. 64, 827 (1952)
- Dabska, M. und A. Madejczykowa: Nowotwory 9, 1 (1959)
- Dabska, M. und A. Madejczykowa: Zakl. Patol. i. Ooz. og. onev. Onkol. 9, 1-23 (1959)
- Doepfmer, R.: Proc. Intern. Congr. Derm. Sept. 1962
- Duany, N. P.: Arch. Cuba cancer 13, 327-381 (1954)
- Duany, N. P.: AMA Arch. Derm. 78, 703-709 (1958)
- Dulanto, de F., J. Sanchez-Muros, J. Morales-Henares: Actas dermosif. 59, 25-58 (1968)

- Dunn, J. Shaw und J. F. Smith: Brit. J. Derm. 46, 519 (1934)
- Dupont, A.: Bull. Soc. Belge Derm. 177 (1930)
- Dupont, A.: Arch belge Derm. Syph. 10, 244 (1954)
- Dupont, A.: Ann. Derm. Syph. 81, 621 (1954)
- Dupont, A.: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 59, 340 (1952)
- Dupont, A.: Zbl. Haut- und Geschl. krkh. 95, 235 (1956)
- Elderding, C.E. jr.: Arch. Derm. 81, 914-918 (1960)
- Ereaux, L. P., P. Schopflocher und C.J. Fournier: Arch. Derm. 71, 73-83 (1955)
- Ereaux, L. P. und P. Schopflocher: Hautarzt 11, 292-294 (1960)
- Evans, C.D. und R.P. Waren: Brit. J. Derm. 73, 421 (1961)
- Ewing, M.: Med. J. Austr. 54, I, 1-5 (1967)
- Ferguson, J. und F.J. Smith: Brit. J. Derm. 46, 267 (1934)
- Finney, R.: Lancet I 862 (1954)
- Forck, G., M.G. Fromme und P. Jordan: Hautarzt 16, 153 (1965)
- Fouracres, F.A. und J.W. Whittick: Brit. J. Cancer 7, 58 (1953)
- Friedmann, R.P., A. Morales und T.K. Burnham: Arch.Derm. 92, 162-165 (1965)
- Garret, W.S., Ware, J.L. und F.L. Thorne: Arch. Surg. Chicago 94, 853 (1967)
- Ghadially, F.N.: J. Path. Bact. 75, 441 (1958)
- Ghadially, F.N.: J. Path. Bact. 77, 277 (1959)
- Ghadially, F.N.: Derm. in general Med. 425-436 (1971)
- Glazunov, M.F.: Vopr. Onkol. 7, 3 (1961)
- Glazunov, M.F.: Vopr. Onkol. 6, 8 (1960)

- Gocek, A.: Przegl. Derm. 54, 475-478 (1967)
- Gomez, J. Orbaneja, A. Garzia Ganedo und A. P. Rodriguez Perez: Depa KA Nota Previa Actas dermosif 54, 143 (1963)
- Gomez, J. Orbaneja und A. Ledo Pozueta: Actas dermosif 56, 207-209 (1965)
- Gomez, J. Orbaneja, E. Sanchez Yus, L. Iglesias und A. Ledo Pozueta: Actas dermosif 59, 7-24 (1968)
- Gougerot, H., P. Blum und Cousin: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 36, 255 (1929)
- Geither A. und H. Tritsch: Die Geschwülste der Haut. Ihr klinisches und feingewebliches Bild, ihre Erkennung und Behandlung, Georg Thieme Verlag 1957
- Grimmer, H.: Z. Haut- und Geschl.krh. 28, H. 1, 4 S (1960)
- Grinspan, D. und J. Abulafia: Arch. Argent. Derm. 5, 27 (1955)
- Grinspan, D. und J. Abulafia: Cancer 8, 1047-1056 (1955)
- Grüneberg, Th.: Derm. Wschr. 141, 1-10 (1960)
- Grupper, C.: Dermatologica 140, Suppl. 1, 127-132 (1970)
- Grzybowski, M.: Brit. J. Derm. 62, 310 (1950)
- Hadida, M.E. und J.A. Sayag: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 404-405 (1964)
- Halnan, K.E.: Lancet II, 1358 (1953)
- Halnan, K.E.: Lancet I, 216 (1955)
- Hamperl, H. und K.W. Kalkoff: Hautarzt 5, 440-447 (1954)
- Hardman, F.G.: Brit. J. Oral. Surg. 9, 46-53 (1971)
- Harmel, L., B. Kallis und P. Mallet: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 74, 48-49 (1967)
- Hausamen, J.E. und N. Hoede: Zahnärztl. Welt Rdsch. 81, 70-73 (1972)
- Hellier, F.F. und N.R. Rowell: Arch. Derm. 85, 485-487 (1962)

- Hellriegel, W. : Spezielle Strahlentherapie maligner Tumoren im Handbuch der med. Radiologie 440 (1972) XIX/1
- Helsham, R.W. und G. Buchanan: Oral Surg. 13, 844-849 (1960)
- Hunziker, N., A. Djalali und P. Laugier: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 76, 532 (1969)
- Huriez, Cl., F. Desmons und M. Benoit: Zbl. 99, 65 (1957)
- Hutchinson, J. : Trans. Path. Soc. London 40, 275-281 (1889)
- Jackson, R. und G.S. Williamson: Canad. MAJ 84, 312-315 (1961)
- Jackson, J.T. : Lancet 1, 490 (1968)
- Jacobowicz, K., W. Biczysko und J. Dabrowski: Acta Dermatovener 50, 89-94 (1970)
- Jolly, H.W. jr. und C.L. Carpenter jr. : Arch. Derm. 93, 348-353 (1966)
- Kalkoff, K.W. : Derm. Wschr. 133, 430 (1956)
- Kalkoff, K.W. : Strahlentherapie 112, 163-187 (1960)
- Kalkoff, K.W. und E. Macher: Hautarzt 12, 8-15 (1961)
- Keiming, E. und O. Braun-Falco: Dermatol. und Vener. Lehrbuch für Stu. und Ärzte, 664-665 (1961)
- Kidd, J.G. und P. Rous: J. of exper. Med. 68, 529-562 (1938)
- Koberg, W. : Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 54, 94-107 (1970)
- Körbler, J., P. Frank und J. Nolic: Oncologica Basel 9, 425-429 (1956)
- Korting, G.W. und H. Lachner: Med. Welt, NF 21, 63-65 (1970)
- Lapière, S. : Arch belge Derm. et Syph. 9 (1954)
- Lapière, S. : Arch belge Derm. et Syph. 10, 185-197 (1954)
- Lapière, S. : Hautarzt 6, 38-43 (1955)
- Lapière, S. : Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 67, 302 (1960)
- Lapière, S. : Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 68, 783-788 (1961)

- Lapière, S.: Rev. Med. Santiago 24, 811 (1962)
- Lapière, S.: Bull. Acad. roy Med. Belg. Sér. 7, 5, 615-659 (1965)
- Lapière, S.: Arch belge Derm. 21, 267-292 (1965)
- Larrotcha y Torena: Actas dermosif 59, 59-60 (1968)
- Levy, E.J., M.M. Cahn, B. Schaffer und H. Beerman: J. Amer. Med.Ass. 155, 562 (1954)
- Lynell, F. und B. Mansson: Acta radiol. Stockholm 48, 123-140 (1957)
- Lynell, F. und B. Mansson: Arch. Derm. 91, 589 (1965)
- Lockwood, J.H.: Arch. Derm. 74, 325 (1956)
- Lockwood, J.H. und D.L. Baxter: AMA Arch. Derm. 80, 637-638 (1959)
- MacCormac, H. und R.W. Scarff: Brit. J. Derm. 48, 624 (1936)
- Mac Govern, J.P. und D.H. Merrit: Adv. Pediatr. 8, 97-135 (1956)
- Mac Nairy, D.J.: Arch Derm Chicago 89, 136-140 (1967)
- Mac Nulty, J.R. und S.C. Sommers: Surg. Gynec. & Obst. 104, 663-668 (1957)
- Machacek, G.F.: AMA Arch Derm 75, 446 (1957)
- Machacek, G.F.: Arch Derm 77, 365 (1958)
- Many, P., Lapeyre, J., J. Teillard und B. Boutet: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 72, 806 (1965)
- Marshall, J. und G.H. Findlay: South African M.J. 27, 1000 (1953)
- Marshall, J. und G.H. Findlay: Brit. J. Derm. 63, 151 (1951)
- Marshall, J. und G.H. Findlay: Lancet II, 816 (1953)
- Marshall, J. und G.H. Findlay: Lancet I, 89 (1954)
- Marshall, J. und W.J. Pepler: Brit. J. Cancer 8, 251 (1954)
- Matoltsy, A.G. und P.F. Parakkal: J. Cell. Biol. 24, 297 (1965)
- Mazzini, M.A., P.H. Magniny und Olschansky: Rev. Argent. Derm. 51, 33-36 (1967)

- Meinicke, K. : Hautarzt 5, 276 (1954)
- Mierzecki, H., J. Birecka und A. Woytön: Przegl. Derm. 54, 49-51 (1967)
- Miescher, M. : Dermatologica Basel 115, 345-357 (1957)
- Middleton, A.G. und J.W. Curtin: Plast. & reconstr. Surg. 38, 56 (1966)
- Milewski, B. und T. Chorzelski: Hautarzt 13, 7-12 (1962)
- Mitze, A. : Derm. Wschr. 132, 1310-1314 (1955)
- Moragas, J. M. de, Montgomery, H. und J.R. Mac Donald: AMA Arch Derm. 77, 390-395 (1958)
- Moragas, J. M. de: Arch. Derm. 93, 679-683 (1966)
- Nicolau, S. G. : Oncologica Basel 17, 120 (1964)
- Oehlschlaegel, G. : Hautarzt 14, 156-166 (1963)
- Olivier, J. : Arch. belge Derm. 11, 84 (1955)
- Ottolenghi-Lodigiani: Giorn. ital. Derm. 99, 477 (1958)
- Pastinszky, J. : Bőrgyógy vener Szle. 44, 119-124 (1972)
- Peden, A.S. : South Afr. Med. J. 36, 1091 (1962)
- Peterkin, G.A.G., Macmillan, J.B. und MacLean: Scot. Med. J. 7, 27 (1962)
- Petkov, J. und Sl. Georgieva: Derm. i Vener (Sofia) 7, 180-186 (1968)
- Poiarès Baptista AVB: Dissertation Univ. Coimbra 1964
- Pointon, R.C.S. : Radiologie XIX/1412 (1972)
- Popkin, G. L., S.J. Brodie, A.B. Hyman, R. Andrade und A. Kopf: Arch. Derm. 94, 191-193 (1966)
- Poth, D. O. : Arch Derm und Syph 39, 228-236 (1939)
- Prieto, J., P.R. Perez und M.R. Huertos: Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 70, 346 (1963)
- Prieto, J., P.R. Perez, M.R. Huertos und G. Jacqueti: Acta Dermatovener 44, 180 (1964)

- Prokopchuk, A. Ya, S.A. Eremenko und M. Ya Gringauz: Vestn. Derm. Vener (Moskau) 43, Nr. 8, 68-70 (1969)
- Proto, S. e B. Marchiolo: Ann. ital. Derm. Clin. Sper. 22, 120-129 (1968)
- Prutkin, L. und R. Gerstner: Dermatologica 132, 16-26 (1966)
- Prutkin, L.: Journ. of Invest. Derm. 48, 326-335 (1967)
- Prutkin, L.: Journ. of Invest. Derm 49, 165-172 (1967)
- Prutkin, L.: Dermatologica 137, 373-380 (1967)
- Radau, K.: Med. Dissertation, Tübingen 1960
- Rajan, R.V., A.S. Thambian und V.C. Anguli: Indian J. Derm. Venerol. 24, 13 (1958)
- Randazzo, S.D. und G. Fichera: Derm. Wschr. 151, 223 (1965)
- Randazzo, S.D.: Giorn. ital. Derm. 107, 1195-1210 (1966)
- Rigdon, R.M.: Arch. Derm. Chicago 79, 139 (1959)
- Rigdon, R.M.: Arch. Derm. Chicago 81, 381 (1960)
- Roenigk, H.H., W. Fowler-Bergfeld und G.H. Curtis: Arch. Derm. 99, 86-93 (1969)
- Rook, A. und J. Whimster: Arch belge Derm. Syph. 6, 137 (1950)
- Rook, A. und J. Whimster: Brit. J. Derm. 63, 151 (1951)
- Rook, A.: Proc. Roy Soc. Med. 43, 838-839 (1950)
- Rook, A.: Zbl. Haut- und Geschl. krh. 98, 139-140 (1957)
- Rook, A. und J. Moffat: Arch Derm Chicago 74, 525 (1956)
- Rook, A. und R.H. Champion: NCI Monogr. 10, 257-273 (1963)
- Rossmann, R.E., R.G. Freeman und J.M. Knox: Arch. Derm. 89, 374-381 (1964)
- Rous, P. und J.G. Kidd: J. of Exper. Med. 67, 399-428 (1938)
- Ryll-Nardzewski und J. Kudejko: Przegl. Derm. Wener 8, 531-538 (1958)

- Sagebiel, R.W.: J. invest. Derm 46, 293 (1966)
- Schirren, C.G.: Hautarzt 9, 335 (1958)
- Schirren, C.G.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrh. V 2 335-337 (1959)
- Seelig, M.G. und Z.K.Cooper: Surg. etc. 56, 752-761 (1933)
- Shapiro, L. und C.S. Baraf: Cancer Philad. 25, 141-152 (1970)
- Silberberg, J., A.W. Kopf und R.L. Baer: Arch. Derm. 86, 44-53 (1962)
- Sklarz, E.: Zeitschr. für Haut- und Geschl.krh. 19, 321-324 (1955)
- Sneddon, J.B.: Med. Press. Nr. 6237, 1102-1105 (1958)
- Sommerville, J. und J.A. Milne: Brit. J. Derm. 62, 485 (1950)
- Stevanovic, D.V.: Dermatologica 121, 278-284 (1959)
- Stevanovic, D.V.: Dermatologica 12, 278-284 (1960)
- Stevanovic, D.V.: Arch. Derm. 84, 53-54 (1961)
- Stevanovic, D.V.: Hautarzt 13, 286 (1962)
- Stevanovic, D.V.: Ann. Derm. Syph. 96, 415-420 (1969)
- Suurmond, D.: Dermatalogica Basel 137, 156-167 (1968)
- Szegö, L. und G. Vigh: Zbl. Haut- und Geschl.krh. Histol. Bildber. nr. 226, 11-14 (1970)
- Szegö, L. und G. Vigh: Börgyogy vener Szle 46, 82-85 (1970)
- Takaki, Y., H. Masutani und A. Kawada: Acta Dermatovener 51, 23-26 (1971)
- Tarnowski, W.M.: Arch.Derm. 94, 74-80 (1966)
- Thompson, S.: Ann Roy Coll Surg Eng. 22, 382-400 (1958)
- Venkei, T. und J. Sugar: Derm. Wschr. 137, 620-628 (1958)
- Venkei, T. und J. Sugar: Derm. Wschr. 138, 957-965 (1958)
- Vickers, C.F.H. und F.N. Ghadially: Brit. J. Derm. 73, 120 (1961)
- Vilanova, X., L.A. Rueda, C. Romaguera und J.M. Capdevila: Actas dermosif Madrid 54, 273-277 (1963)

- Vulcan, P.: Dermatovenerol Bucuresti 2, 425 (1957)
- Weber, G., H. Stetter, G. Pliess und H. Stickl: Arch. klin. exp. Derm. 238, 107-119 (1970)
- Whitely, H.J.: J. of Path. 72, 1-13 (1956)
- Whittle, V.H. und A. Lyell: Brit. J. Derm. 64, 424 (1952)
- Whittle, V.H. und R.A. Davis: Lancet 272, 1019-1020 (1957)
- Whittle, V.H. und A.D. Roy: Lancet I, 1019 (1957)
- Wigley, J.E.M. und J.H.S. Pellit: Proc. 10 Intern. Congr. of Derm., London 1952, 477 (1953)
- Wilkinson, D.S.: Brit. J. Derm. 81, Suppl. 3, 38-45 (1969)
- Willis: Pathology of Tumors, London 1960
- Wilson, J.W.: Arch. Derm. 74, 325 (1956)
- Winkelmann, R.K. und J. Brown: Arch. Derm. Chicago 97, 615-623 (1968)
- Wiskemann, A.: Derm. Wschr. 131, 296-301 (1955)
- Witten, H.V. und F.G. Zak: Cancer New York 5, 539 (1952)
- Zelickson, A.S. und F.W. Lynch: J. invest. Derm. 37, 79 (1961)
- Zelickson, A.S. und F.W. Lynch: Acta Dermatovener 42, 23 (1962)
- Zielinski, T.: Przegl. Derm. 57, 73-77 (1970)
- Zoon, J.J., L.H. Jansen und J. van Baak: Dermatologica Basel 108, 81 (1954)
- Prieto Gay, J. Del Pozo y C. Colorado: Acta dermosif Madrid 47, 584 (1956)

Lebenslauf

Margot Schreiner	geboren am 8. April 1950 in Pfarrkirchen (Niederbayern) als Tochter des Regierungsveterinärdirektors Dr. Friedrich Schreiner und seiner Ehefrau Margot, geb. Kauschen
Schulen:	1956 - 1960 Volksschule in Pfarrkirchen September 1960 - Januar 1961 Oberrealschule in Pfarrkirchen, dann Versetzung des Vaters nach Freilassing Februar 1961 - Juni 1969 math.-nat. Gymnasium in Bad Reichenhall
Reifeprüfung:	Juni 1969 in Bad Reichenhall
Berufsausbildung:	WS 1969/70 - WS 1974/75 Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
Vorprüfungen:	SS 1970 Vorphysikum WS 1971/72 Physikum
Staatsexamen:	SS 1975

Seit Juli 1972 arbeite ich an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München unter Anleitung von Prof. Dr. G. Rassner an der vorliegenden Dissertation.

